

4 日本国特許

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JL 00/C3879 8  
JP 00/3879  
15.06.00  
REC'D 30 JUN 2000  
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月16日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第170345号

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

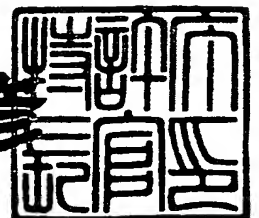
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 4月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3029963

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99106

【提出日】 平成11年 6月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D223/14  
A61K 31/00

【発明の名称】 ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途

【請求項の数】 34

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26

    【氏名】 白石 充

【発明者】

    【住所又は居所】 鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54番19号

    【氏名】 馬場 昌範

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県伊丹市西台1丁目3番5-602

    【氏名】 荒牧 慶夫

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町2番15-203

    【氏名】 神崎 直之

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市東平塚586-2番地

    【氏名】 西村 紀

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100073955

    【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

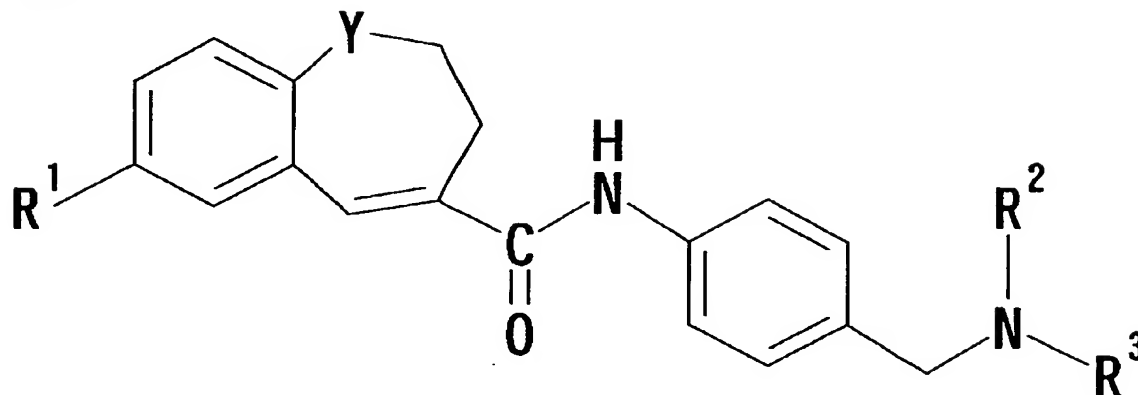
【書類名】明細書

【発明の名称】ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式

【化 1】



〔式中、 $R^1$ は式  $R-Z^1-X-Z^2-$ （式中、 $R$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $X$ は置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、 $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれヘテロ原子を示す。）で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環を示し、 $R$ で示される基は5～6員芳香環と結合して環を形成していてもよく、 $Y$ は置換されていてもよいイミノ基を示し、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 3】5～6員芳香環がベンゼン、フランまたはチオフェンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】5～6員芳香環がベンゼンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 $R$ がハロゲン化されていてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 $X$ が $-(CH_2)_n-$ （ $n$ は1～4の整数を示す）である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 $Z^1$ および $Z^2$ がそれぞれ $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ （ $m$ は0～2の整数を示す）または $-N(R^4)-$ （ $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級ア



ルキル基を示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項8】  $Z^1$ が $-O-$ または $-S(O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項9】  $Z^1$ が $-O-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項10】  $Z^2$ が $-O-$ または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項11】  $Z^2$ が $-O-$ である請求項1記載の化合物。

【請求項12】  $Y$ が $-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項13】  $R^5$ が $C_{1-4}$ アルキル、ホルミルまたは $C_{2-5}$ アルカノイルである請求項12記載の化合物。

【請求項14】  $R^5$ がホルミルまたはエチルである請求項12記載の化合物。

【請求項15】  $R^2$ が置換されていてもよい鎖状炭化水素基である請求項1記載の化合物。

【請求項16】  $R^2$ が置換されていてもよい低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項17】  $R^3$ が置換されていてもよい脂環式炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項18】 脂環式炭化水素基が低級シクロアルキル基である請求項17記載の化合物。

【請求項19】 脂環式炭化水素基がシクロヘキシルである請求項17記載の化合物。

【請求項20】 脂環式複素環基が飽和の脂環式複素環基である請求項17記載の化合物。

【請求項21】 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたはピペリジルである請求項17記載の化合物。

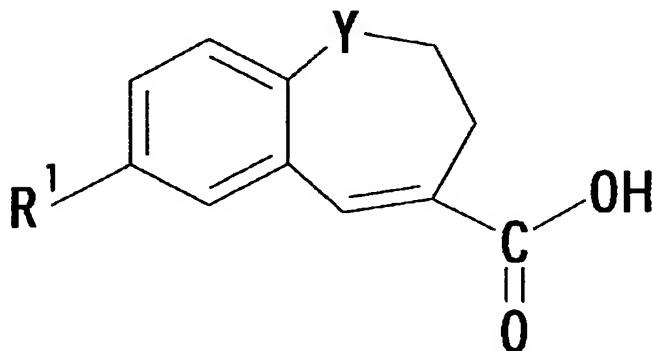
【請求項22】 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニルである請求項17記載の化合物。

【請求項 23】 7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-エチル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドおよび 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドからなる群から選ばれた化合物またはその塩。

【請求項 24】 請求項 23 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 25】 式

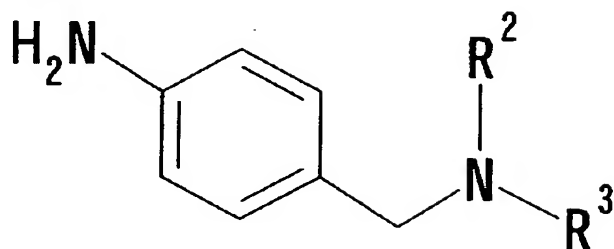
【化 2】



(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物、その塩またはその

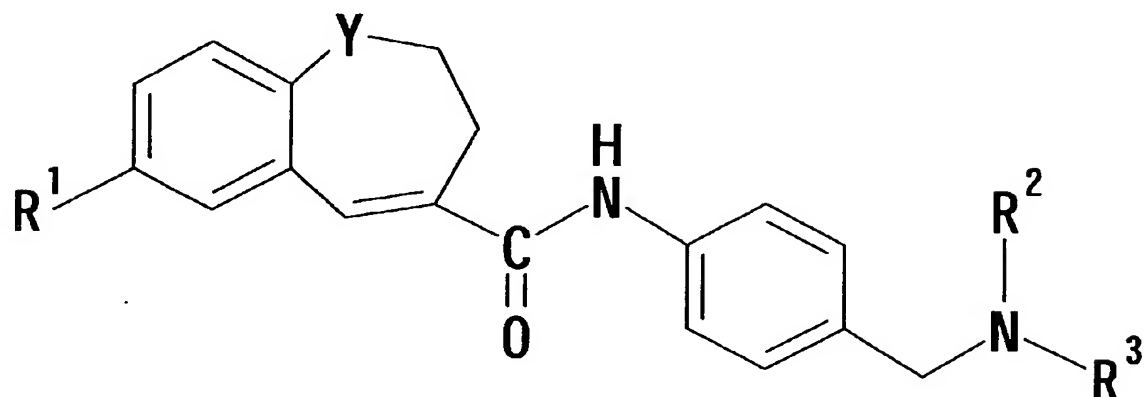
反応性誘導体と式

【化3】



(式中、各記号は請求項1記載と同意義)で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付すことを特徴とする式

【化4】



(式中、各記号は請求項1記載と同意義)で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項26】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項27】CCR5拮抗剤である請求項26記載の組成物。

【請求項28】HIVの感染症の予防・治療剤である請求項26記載の組成物。

【請求項29】AIDSの予防・治療剤である請求項26記載の組成物。

【請求項30】AIDSの病態進行抑制剤である請求項26記載の組成物。

【請求項31】さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる請求項28記載の組成物。

【請求項32】逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである請求項31記載の組成物。

【請求項 3 3】プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルである請求項 3 1 記載の組成物。

【請求項 3 4】請求項 1 記載の化合物またはその塩とプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤との H I V の感染症の予防・治療のための使用。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規ベンゾアゼピン誘導体、その製造法および用途に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

近年、A I D S（後天性免疫不全症候群）の治療法として H I V（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた 2 つの H I V 逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、A I D S の治療が格段に進歩したが、A I D S 撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗 A I D S 薬の開発が望まれている。

H I V が標的細胞に侵入する際のレセプターとして、C D 4 が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性 H I V のセカンドレセプターとして C C R 5、T 細胞指向性のセカンドレセプターとして C X C R 4 と呼ばれる 7 回膜貫通型で G タンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターが H I V の感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらず H I V 感染に抵抗性を示したヒトは、その C C R 5 遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、C C R 5 拮抗物質は、新しい抗 H I V 薬となることが期待されるが、現在までに C C R 5 拮抗物質が A I D S の治療薬として開発された例は未だない。

【0 0 0 3】

【発明が解決しようとする課題】

C C R 5 拮抗作用に基づく抗 A I D S 薬を探索するためには、C C R 5 遺伝子をヒト組織由来の c D N A ライブラリーよりクローン化して動物細胞用発現ベク

ターに連結し、動物細胞に導入してCCR5発現細胞株を取得する必要がある。次にこの形質転換細胞株を用いて、天然のリガンドであるCCケモカインRANTESがCCR5に結合するのを強く阻害する化合物をスクリーニングしなければならないが、本拮抗作用を有する経口投与に適した低分子化合物の報告は殆どなされていないのが現状である。本発明は、CCR5拮抗作用に基づき、HIV感染症、特にAIDSの予防・治療薬として有用であり、経口投与に適した新規アリニド誘導体、その製造法および用途を提供するものである。

## 【0004】

## 【課題を解決するための手段】

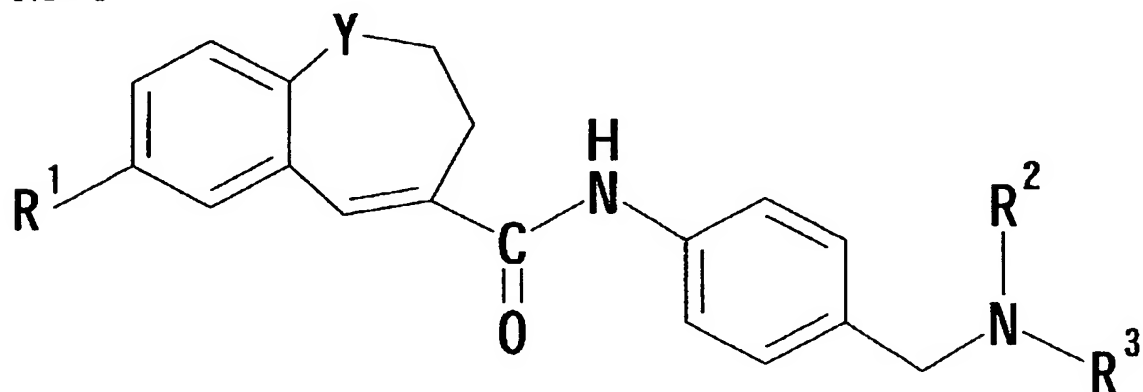
本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(I)で表わされるベンゾアゼピン誘導体又はその塩（以下、化合物(I)と略称することがある）が、優れたCCR5拮抗作用を示すとともに、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染を顕著に抑制するなどの臨床上望ましい医薬効果を有すること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

## 【0005】

すなわち、本発明は、

(1) 式(I)

【化5】



〔式中、R¹は式 R-Z¹-X-Z²-（式中、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、Z¹およびZ²はそれぞれヘテロ原子を示す。）で表される置換基を有し、さらに置

換基を有していてもよい5～6員芳香環を示し、Rで示される基は5～6員芳香環と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいイミノ基を示し、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す]で表される化合物またはその塩；

(2) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(3) 5～6員芳香環がベンゼン、フランまたはチオフェンである前記(1)記載の化合物；

(4) 5～6員芳香環がベンゼンである前記(1)記載の化合物；

(5) Rがハロゲン化されていてもよい低級アルキル基である前記(1)記載の化合物；

(6) Xが $-(CH_2)_n-$  (nは1～4の整数を示す)である前記(1)記載の化合物；

(7)  $Z^1$ および $Z^2$ がそれぞれ $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  (mは0～2の整数を示す)または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)である前記(1)記載の化合物；

(8)  $Z^1$ が $-O-$ または $-S(O)_m-$  (mは0～2の整数を示す)である前記(1)記載の化合物；

(9)  $Z^1$ が $-O-$ である前記(1)記載の化合物；

(10)  $Z^2$ が $-O-$ または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)である前記(1)記載の化合物；

(11)  $Z^2$ が $-O-$ である前記(1)記載の化合物；

(12) Yが $-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示す)である前記(1)記載の化合物；

(13)  $R^5$ が $C_{1-4}$ アルキル、ホルミルまたは $C_{2-5}$ アルカノイルである前記(12)記載の化合物；

(14)  $R^5$ がホルミルまたはエチルである前記(12)記載の化合物；

(15)  $R^2$ が置換されていてもよい鎖状炭化水素基である前記(1)記載の化合物；

(16)  $R^2$ が置換されていてもよい低級アルキル基である前記(1)記載の化合物；

合物；

(17)  $R^3$ が置換されていてもよい脂環式炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基である前記(1)記載の化合物；

(18) 脂環式炭化水素基が低級シクロアルキル基である前記(17)記載の化合物；

(19) 脂環式炭化水素基がシクロヘキシルである前記(17)記載の化合物；

(20) 脂環式複素環基が飽和の脂環式複素環基である前記(17)記載の化合物；

(21) 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたはピペリジルである前記(17)記載の化合物；

(22) 脂環式複素環基がテトラヒドロピラニルである前記(17)記載の化合物；

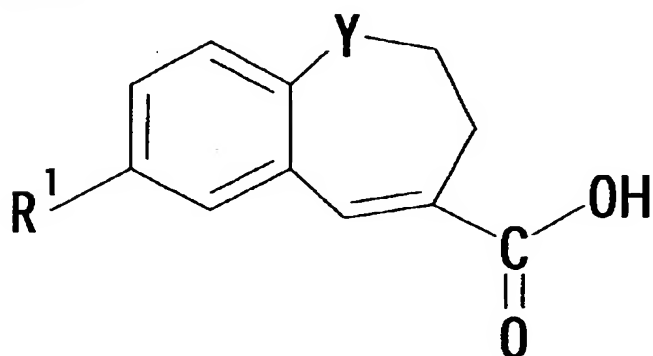
(23) 7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-エチル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドおよび7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドから

なる群から選ばれた化合物またはその塩；

(24) 前記(23)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

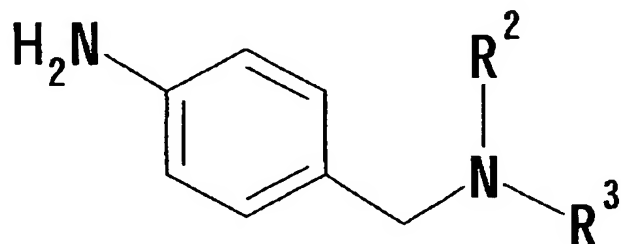
(25) 式

【化6】



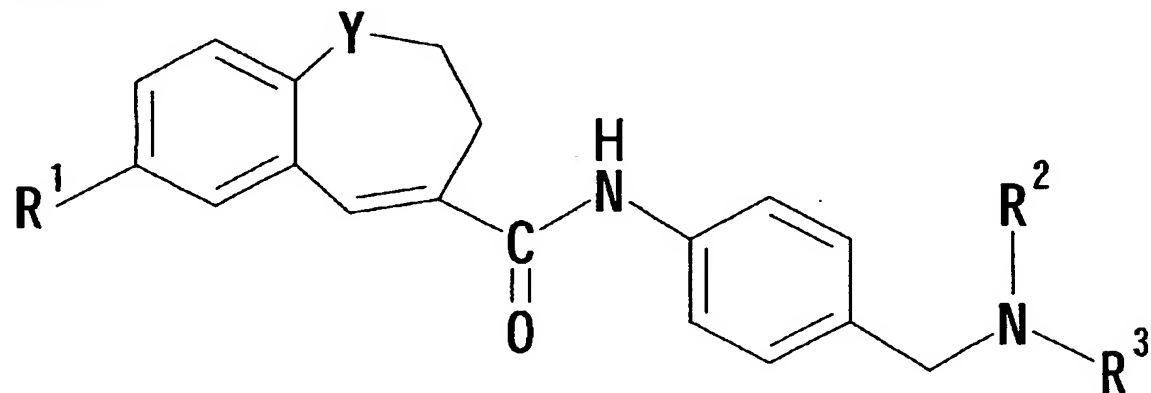
(式中、各記号は前記(1)記載と同意義)で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体と式

【化7】



(式中、各記号は前記(1)記載と同意義)で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付すことを特徴とする式

【化8】





(式中、各記号は前記(1)記載と同意義)で表される化合物またはその塩の製造法;

(26) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物;

(27) CCR5拮抗剤である前記(26)記載の組成物;

(28) HIVの感染症の予防・治療剤である前記(26)記載の組成物;

(29) AIDSの予防・治療剤である前記(26)記載の組成物;

(30) AIDSの病態進行抑制剤である前記(26)記載の組成物;

(31) さらにプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる前記(28)記載の組成物;

(32) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである前記(31)記載の組成物;

(33) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルである前記(31)記載の組成物;

(34) 請求項1記載の化合物またはその塩とプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用;などに関する。

# 【0006】

上記式(I)中、 $R^1$ で示される「式  $R-Z^1-X-Z^2-$  (式中、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、 $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれヘテロ原子を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5~6員芳香環」の「5~6員芳香環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環、などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンなどが好ましく、ベンゼン、フランまたはチオフェンがより好ましく、とりわけベンゼンが好ましい

【0007】

Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキル、さらに好ましくは低級( $C_{1-4}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) アルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルキニルなどが挙げられる)；

(6) アラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェニルメチルなど)などが挙げられる)；

(7) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などが挙げられ、上記した(1)アルキル、(2)シクロアルキル、(3)アルケニル、(4)シクロアルケニル、(5)アルキニル、(6)アラルキル、および(7)アリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、

アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

また、式  $R-Z^1-X-Z^2-$  (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される基が1価の基である(5～6員芳香環と結合して環を形成しない)場合、Rとしては、置換されていてもよいアルキル基が好ましく、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基がより好ましく、とりわけ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。

#### 【0008】

Xで示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」としては、例えば、置換基を有していてもよく、直鎖状または分枝状であってもよい $C_{1-6}$ アルキレンなどが挙げられるが、該アルキレン鎖における直鎖部分の炭素原子数は1ないし4個であることが好ましく、とりわけ、Xとしては、置換されていてもよい直鎖状の $C_{1-4}$ アルキレン(好ましくはエチレンまたはプロピレン)が好ましい。

Xで示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」における「アルキレン鎖」が有していてもよい置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、炭素数1～6の低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級( $C_{3-7}$ )シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級( $C_{2-}$

7) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数 1~6 の低級アルキル (好ましくは、 $C_{1-3}$  アルキル)、水酸基、オキソなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $P(O)(OR^7)(OR^8)$  [式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ水素、炭素数 1~6 のアルキル基または炭素数 3~7 のシクロアルキル基を示し、 $R^7$  および  $R^8$  は互いに結合して 5~7 員環を形成していてもよい] で表されるものが挙げられる。

上記式中、 $R^7$  および  $R^8$  で表される炭素数 1~6 のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数 3~7 のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数 1~6 の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数 1~3 の低級アルキルが挙げられる。 $R^7$  および  $R^8$  としては、同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましい。また、 $R^7$  および  $R^8$  は互いに結合して 5~7 員環を形成する場合、 $R^7$  と  $R^8$  とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$  で表される直鎖状の  $C_{2-4}$  アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数 1~6 のアルキル基または炭素数 3~7 のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

X としては、置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキレン、なかでも  $C_{1-3}$  アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキレンが好ましく、とりわけ、式  $-(CH_2)_n-$  ( $n$  は 1~4 の整数を示す) で表される基が好ましい。

【0009】

$Z^1$ および $Z^2$ で示されるヘテロ原子としては、例えば、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  ( $m$ は0～2の整数を示す)、 $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)などが挙げられるが、 $Z^1$ としては $-O-$ または $-S(O)_m-$  ( $m$ は0～2の整数を示す)が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。また、 $Z^2$ としては、 $-O-$ または $-N(R^4)-$  ( $R^4$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

$R^4$ で示される置換されていてもよい低級アルキル基としては、 $R$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様なものが挙げられる。

【0010】

$R^1$ で示される「式  $R-Z^1-X-Z^2-$  (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環」の「5～6員環」が、式  $R-Z^1-X-Z^2-$  で表される基以外に有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

【0011】

$R^1$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1～10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルが

挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい

C<sub>1-4</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

# 【0012】

R<sup>1</sup>の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好ましくは低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-7</sub>シクロアルキル；テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1～2個のヘテロ原子を含有する飽和の5～6員複素環基など（好ましくはテトラヒドロピラニルなど）；などが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（C<sub>2-6</sub>）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭

素数 1～4 のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

（7）置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などの置換基が挙げられ、

上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアルケニル、（4）置換されていてもよいシクロアルケニル、（5）置換されていてもよいアラルキル、（6）置換されていてもよいアシル、および（7）置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい 5～6 員の芳香族複素環〔例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1～2 種のヘテロ原子 1～4 個を含有する 5～6 員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよ



い  $C_{1-4}$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0013】

$R^1$  の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^1$  の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラルキル、および (4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、

テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0014】

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数 2～4 のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数 1～4 のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などが好ましく、

# 【0015】

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3 個が好ましい。

また、 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状のアミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員の環状アミノなど）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換

基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0016】

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル

、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基（例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）が挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0017】

$R^1$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリアル (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$

$C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

また、 $R^1$ の置換基としてのアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基」と同様な「置換されていてもよいアミノ基」などがカルボニル基と結合したもの、好ましくはカルバモイル、モノ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルなどが挙げられる。

#### 【0018】

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5～6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい

$C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

かかる $R^1$ の置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なつて環のいずれの位置に置換していてもよい。

#### 【0019】

また、Rで示される基が5～6員芳香環と結合して環を形成する場合、式  $R-Z^1-X-Z^2-$ （式中、各記号は前記と同意義；Rとしては水素原子が好ましい）で表される基は、例えば、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など）、オキシ低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンアミノ（例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ など）、オキシ低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンチオ（例、 $-O-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ など）、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンジアミノ（例、 $-NH-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など）、チア低級（ $C_{1-6}$ ）アルキレンアミノ（例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など）、などの2価の基を形成する。

$R^1$ で示される「式  $R-Z^1-X-Z^2-$ （式中、各記号は前記と同意義を示す。）で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5～6員芳香環」の「5～6員環」が、式  $R-Z^1-X-Z^2-$ で表される基以外に有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ化されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル（例、メチル、エチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど）、ハロゲン化または低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ化されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、ブ



ロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1~2個の低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ホルミルまたは低級( $C_{2-4}$ )アルカノイルで置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5~6員の環状アミノ(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど)などが挙げられる。

また、 $R^1$ がベンゼンである場合、式  $R-Z^1-X-Z^2$  で表される基の置換位置としては、パラ位が好ましく、式  $R-Z^1-X-Z^2$  で表される基以外に「5~6員芳香環」が有していてもよい「置換基」の置換位置としては、メタ位が好ましい。

#### 【0020】

上記式中、Yで示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば、式  $-N(R^5)-$  [式中、 $R^5$ は水素原子または置換基を示す。] で表される2個の基などが挙げられる。

$R^5$ としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、ホルミル、 $C_{2-5}$ アルカノイルなどがより好ましく、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、 $C_{2-5}$ アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、ホルミルまたはエチルが好ましい。

また、 $R^5$ としての「置換されていてもよい炭化水素基」の具体的な例としては、Rとしての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、 $R^5$ としての「置換されていてもよいアシル基」の具体的な例としては、 $R^1$ の置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。

#### 【0021】

上記式(I)中、 $R^2$ および $R^3$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの $C_{3-8}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、1-オキシド、ピペリジンなど（好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど）を形成していてもよく；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン、テトラヒドロナフタレンなど（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[3.2.2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；などが挙げられる。

## 【0022】

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、および(4)置換されていてもよいシクロアルケニルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-カルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ、フェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

$R^2$ および $R^3$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては

(1) ハロゲン、シアノ、水酸基または $C_{3-7}$ シクロアルキルを1～3個有していてもよい直鎖または分枝状の低級( $C_{1-6}$ )アルキル；

(2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキルまたはフェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキルを1～3個有していてもよく、硫黄原子、酸素

原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよいC<sub>5-8</sub>シクロアルキル（例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなど）；などが好ましい。

## 【0023】

上記式(I)中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環；などが挙げられるが、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5～6員の非芳香族複素環などが好ましい。

## 【0024】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」における「脂環式複素環基」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、フェニル—低級（C<sub>1-4</sub>）アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ

、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルなど)、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、フェニル-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

なかでも、R<sup>2</sup>としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど)が好ましく、置換されていてもよい低級C<sub>1-6</sub>アルキル基がさらに好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基が好ましい。

R<sup>3</sup>としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど;好ましくは、置換されていてもよい低級C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基;さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル)または置換されていてもよい脂環式複素環基(好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基(好ましくは6員環基);さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル;とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル)が好ましい。

#### 【0025】

上記式(I)で表される化合物としては、

7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,  
3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
1-エチル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,  
3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、

7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、  
 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドなどが好ましい。

【0026】

本発明の式(I)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の式

(I) で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明の式 (I) で表される化合物が、コンフィグレーション・アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、式 (I) で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、(S) 体、(R) 体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。

本発明で用いられる式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

【0027】

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に（好ましくは経口的に）投与することができる。

非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、腔坐剤などが挙げられるが、特に、腔坐剤は HIV 感染症の予防のために有用である。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コ



レステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

#### 【0028】

本発明は、さらに式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

式 (I) で表される化合物またはその塩は自体公知の方法（例えば、開平 8-73476 号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法によって製造できる。また、例えば下記の方法にしたがって製造できる。

下記式 (II), (III), (IV), (V), (I-1) および (I-2) で表される化合物（以下、略して化合物 (II), 化合物 (III), 化合物 (IV), 化合物 (V), 化合物 (I-1) および化合物 (I-2) ということがある）の塩は、化合物 (I) との塩と同様なものが用いられる。

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

#### 【0029】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

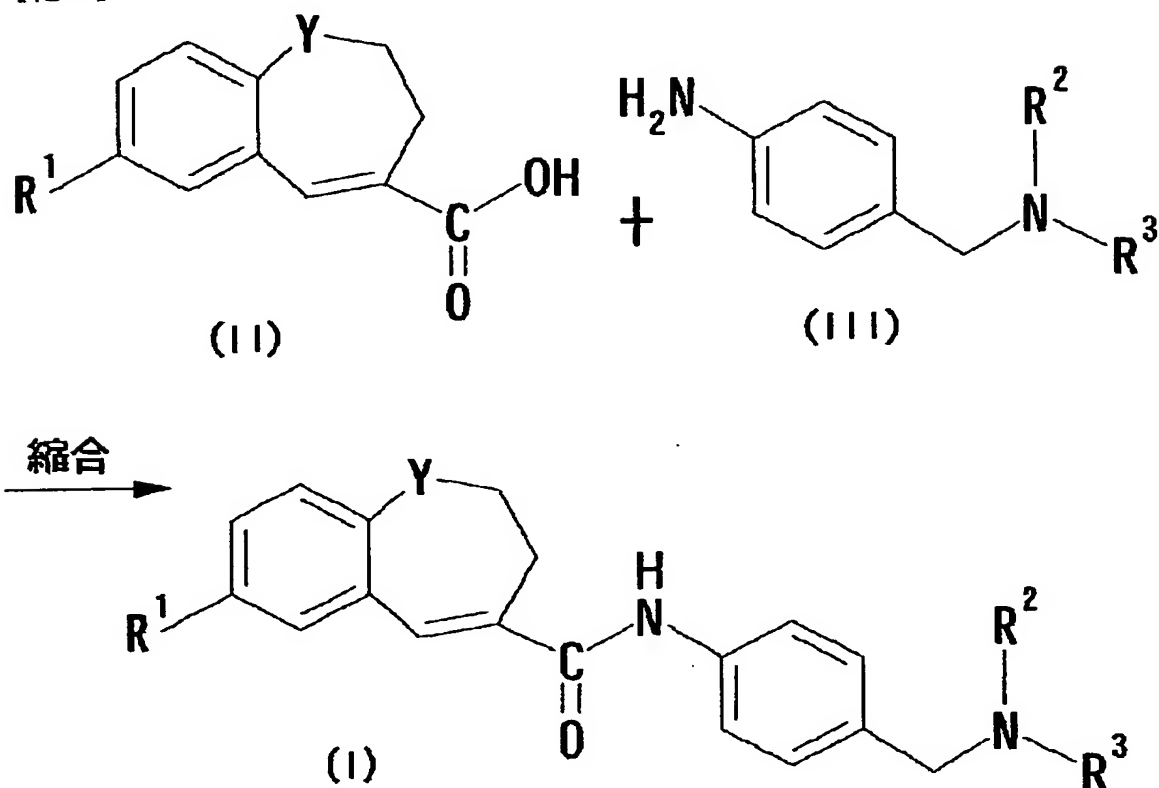
また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー（J.F.W.McOmieら、プレナムプレス社）に記載の方法〕が用いられるが、除

去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0030】

[A法]

【化9】



[式中の各記号は、前記と同意義を有する]

本法では化合物(II)を化合物(III)と反応させることによりアニリド化合物(I)を製造することができる。

化合物(II)と化合物(III)の縮合反応は通常のパепチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク.、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫

他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善（株）、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル（DEPC）を用いる方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。

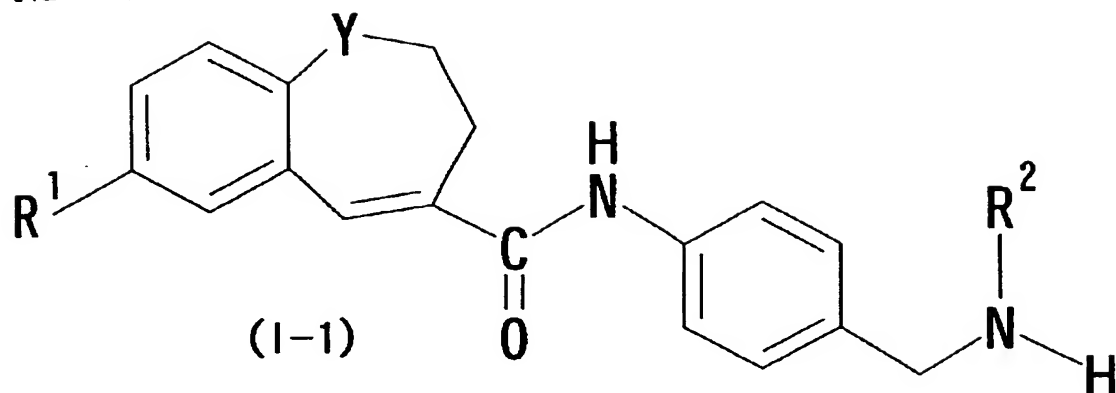
本縮合反応は、化合物（II）1モルに対して化合物（III）を通常約1から2モル用いる。反応温度は、通常約-20℃～約50℃、好ましくは約-10℃～約30℃である。反応時間は約1～約100時間、好ましくは約2～約40時間である。このようにして得られる化合物（I）は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、式（II）で表される化合物またはその塩は新規化合物であり、式（I）で表される化合物またはその塩の合成中間体として有用である。

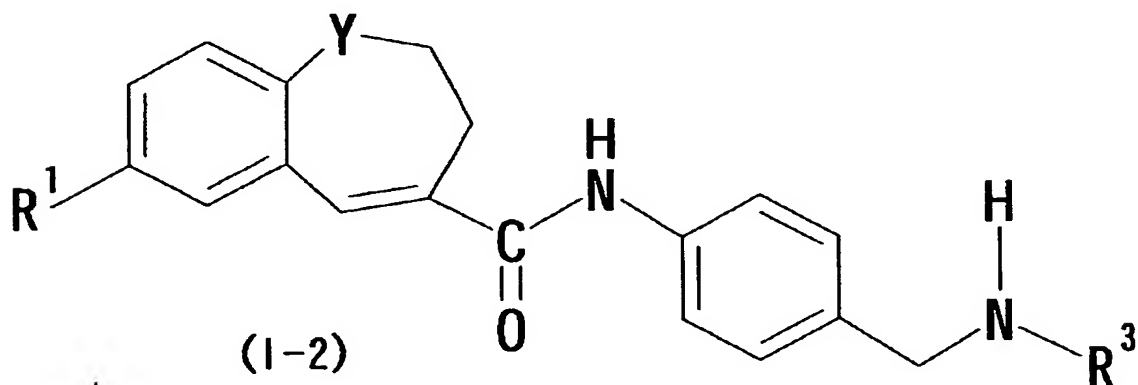
【0031】

[B法]

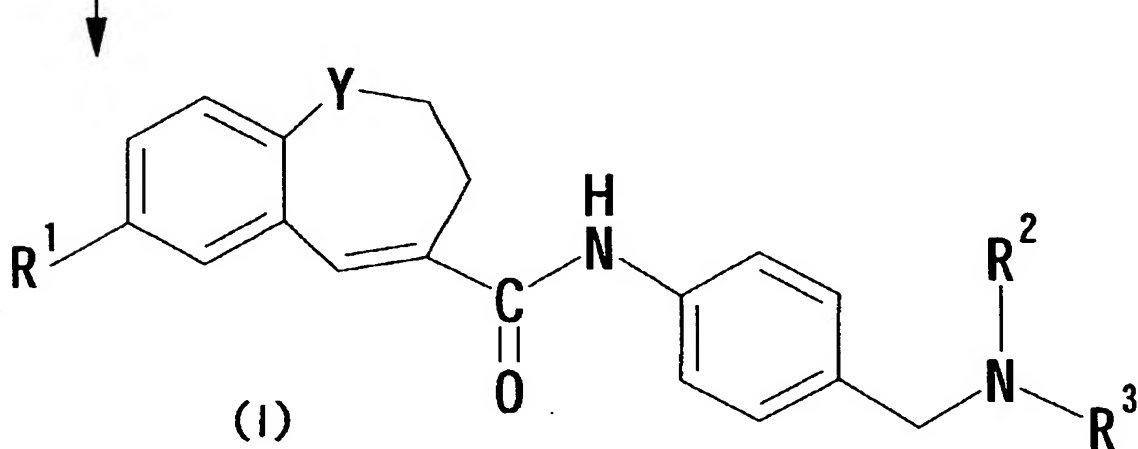
【化 10】



または



①三級アミノ化  
あるいは  
②還元的アミノ化



①化合物 (I-1) または化合物 (I-2) とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ア  
ルキルとを反応させることにより、化合物 (I) を製造することができる。こ

こで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルは化合物 (I-1) または化合物 (I-2) 1 モルに対して通常約 1 から 2 モル用いる。この反応は、必要に応じ、等量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

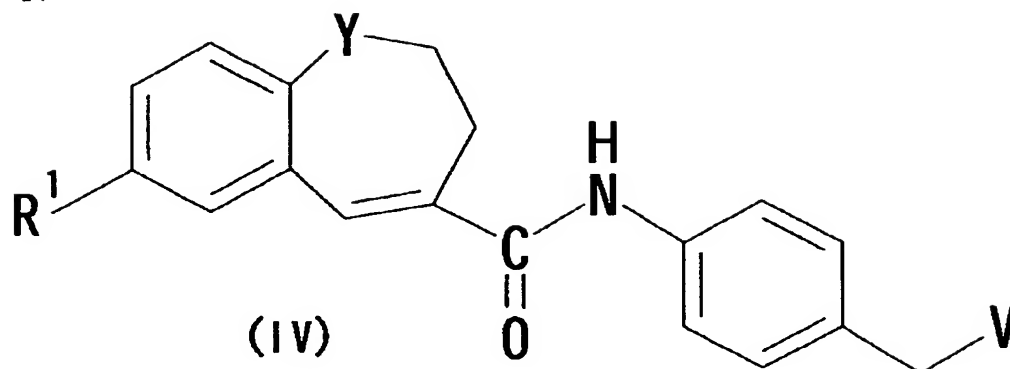
本三級アミノ化反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 0℃ ないし 180℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

②化合物 (I-1) または化合物 (I-2) とアルデヒド化合物とをトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ試薬の存在下、反応させることにより、3 級化された化合物 (I) を製造することができる。本還元的アミノ化反応は、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましく、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は化合物 (I-1) または化合物 (I-2) 1 モルに対して約 1 から 2 モル等量用いる。反応は通常約 0℃ から約 80℃ の温度範囲で約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

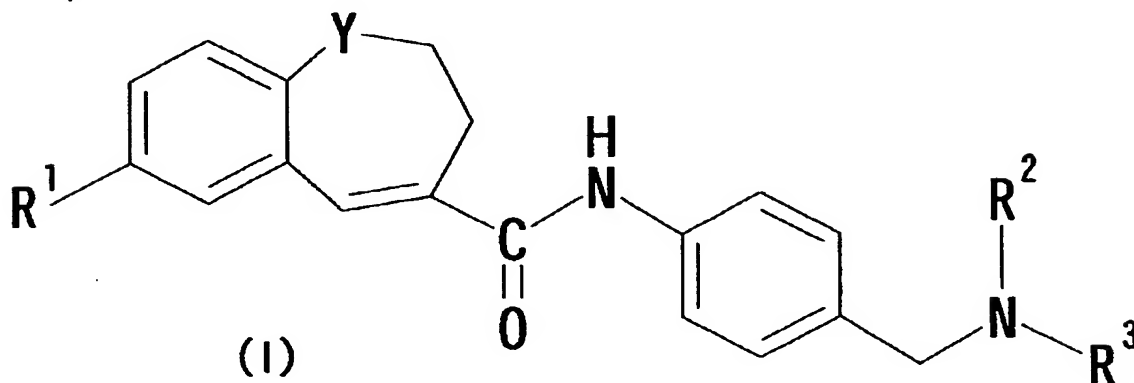
【0032】

〔C法〕

〔化11〕



置換反応



化合物 (IV) における V は、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素など）、スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基など）を示し、他の記号は前記と同意義を示す。

化合物 (IV) と第 2 級アミン化合物とを反応させることにより、第 3 級アミノ基を有する化合物 (I) を製造することができる。第 2 級アミン化合物は、化合物 (IV) 1 モルに対して、通常約 1 から 3 モル用いる。この反応は、必要に応じ等量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウム

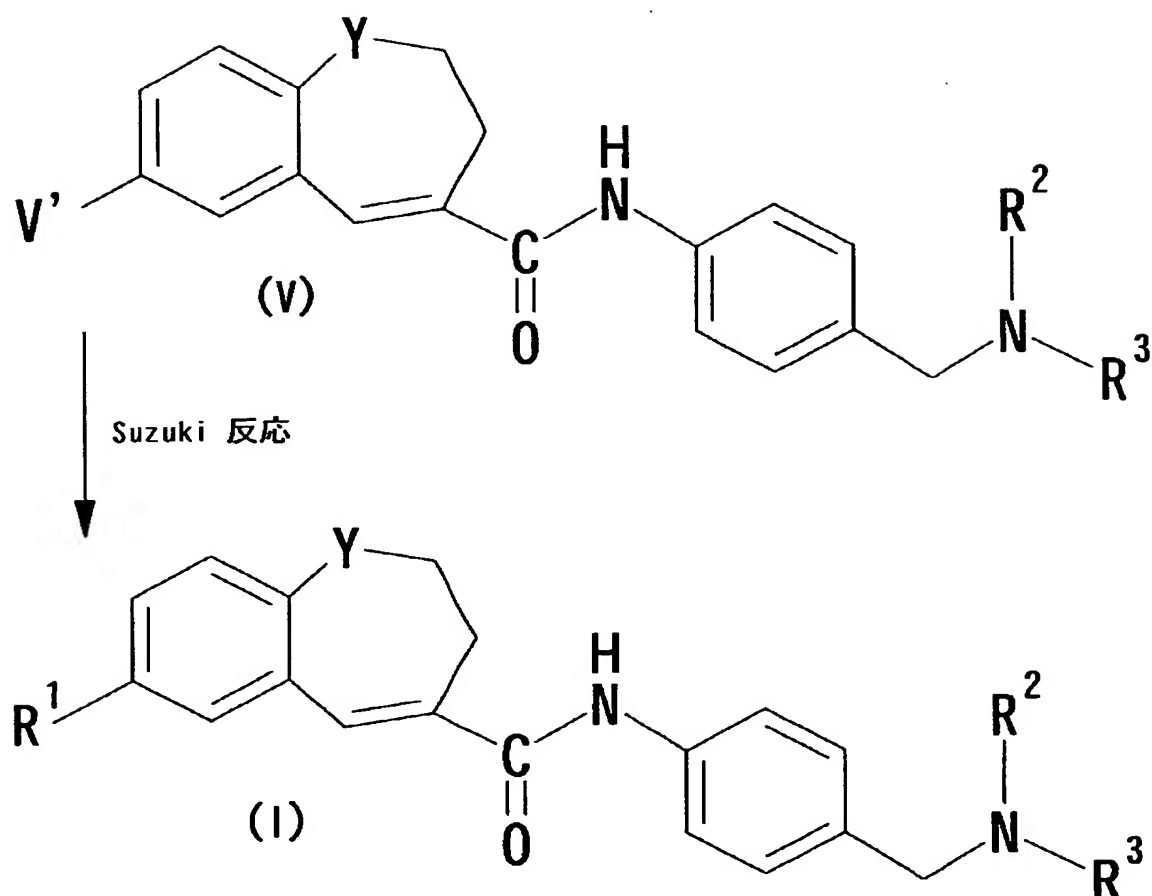
エトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約-10℃ないし約180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

【0033】

[D法]



【化 12】



化合物 (V) [式中、V' はハロゲン原子 (臭素、ヨウ素等)、スルホニルオキシ基 (トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等) を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] を例えば Suzuki 反応 [アリールホウ酸と、例えばアリールハライドまたはアリールオキシトリフルオロメタンスルホネートとのパラジウム触媒による交叉縮合反応; A. Suzuki ら, *Synth. Commun.* 1981, 11, 513] に付し、R<sup>1</sup> が 5~6 員環芳香族基を示す化合物 (I) を製造することができる。アリールホウ酸は、化合物 (V) 1 モルに対して、約等量ないし 1.5 倍モル用いることにより、化合物 (I) を得ることができる。

【0034】

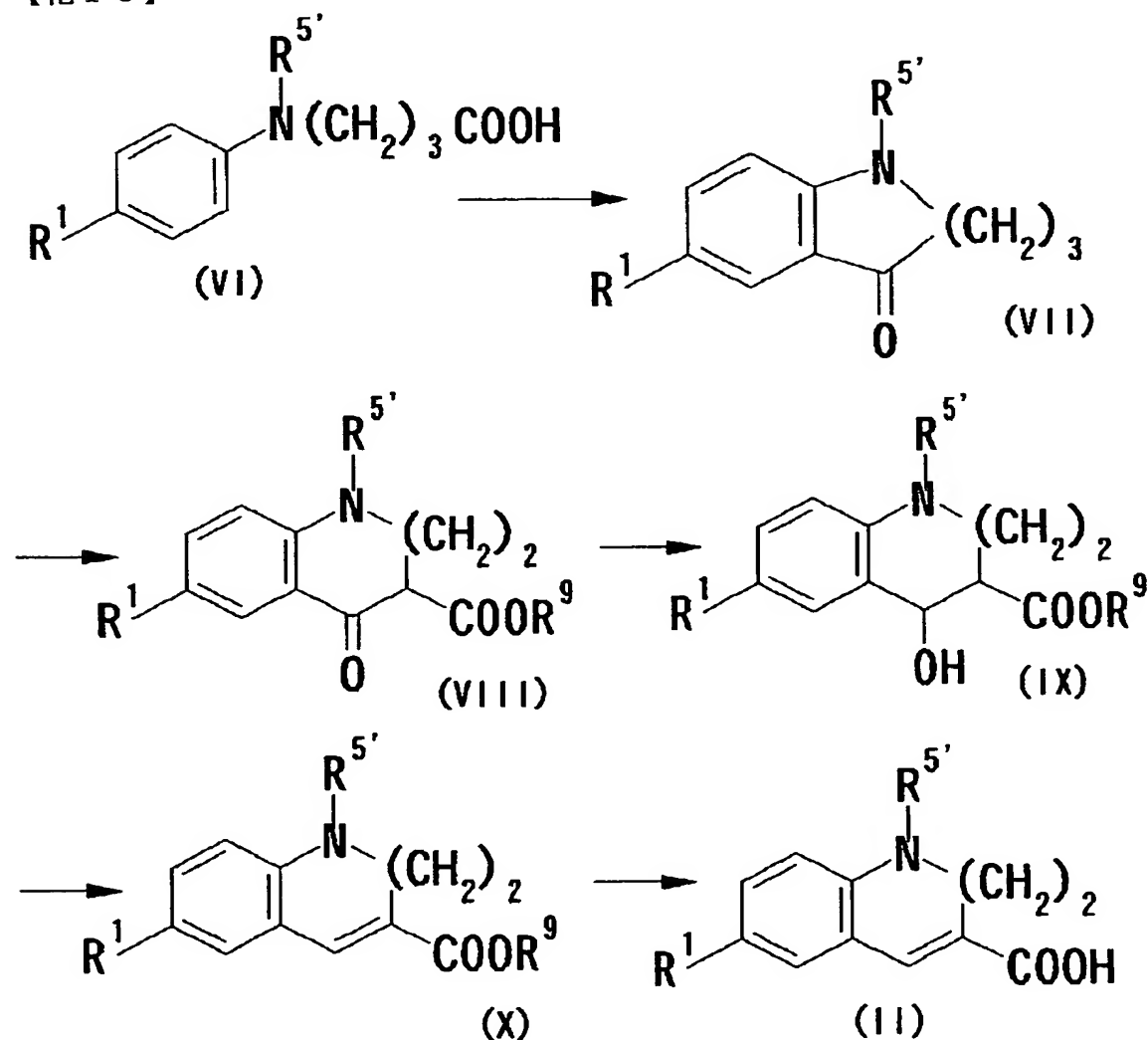
このようにして得られる化合物 (I) は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

出発物質として用いる化合物 (II) は、公知の方法 (例えば、特開平 8 - 7 3 4 7 6 号公報に記載の方法など) またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式 I または反応式 I I で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【 0 0 3 5 】

反応式 I

【化 1 3】



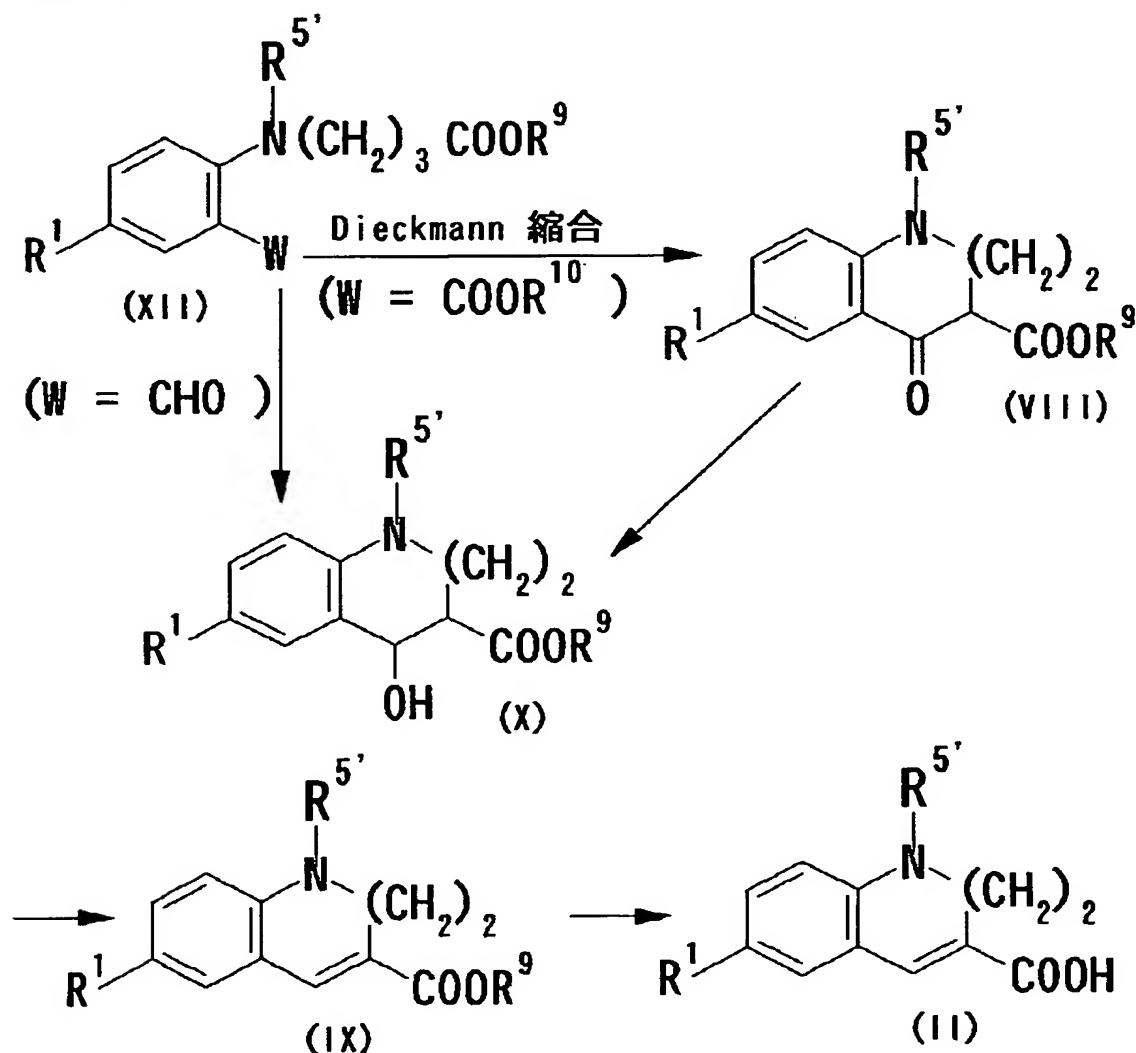
[式中、 $R^9$ は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、 $R^{5'}$ は $R^5$ で示される置換基と同意義を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、まず式 (VI) で表される化合物をポリリン酸と共に加熱するか、あるいは化合物 (VI) を塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンまた

は五塩化リン等で酸クロリドとした後、通常のフリーデル・クラフツ (Friedel-Crafts) 反応により環化して化合物 (VII) を製造する。ついで化合物 (VII) を塩基の存在下、炭酸エステルと反応させケトエステル (VIII) を製造する。化合物 (VIII) は、接触水素添加または水素化ホウ素ナトリウム等による還元反応により化合物 (IX) とする。化合物 (IX) は常法により脱水反応に付して化合物 (X) とする。化合物 (X) はエステル加水分解反応に付して、不飽和カルボン酸 (II) を製造することができる。

# 反応式 I I

【化 14】



〔式中、R<sup>10</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕

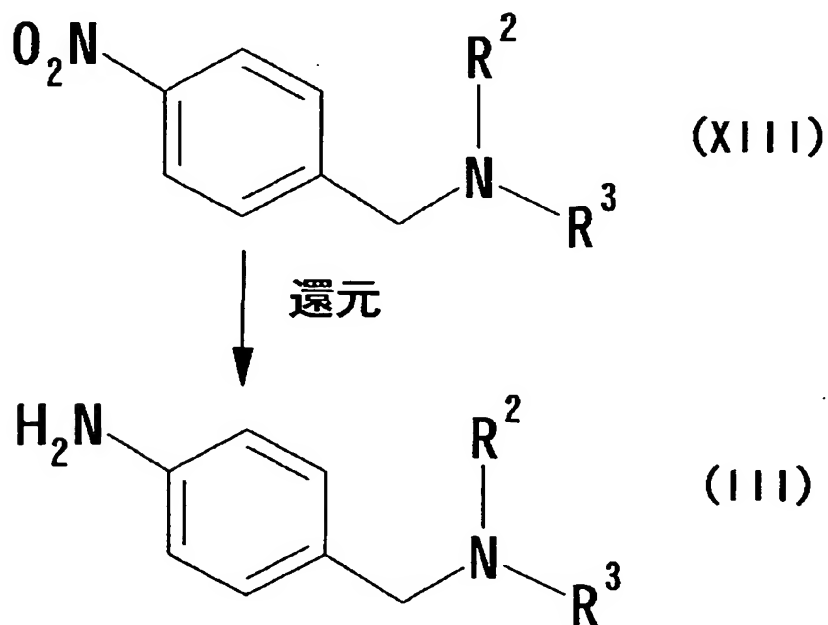
化合物 (XII) を Dieckmann (型) 縮合反応 (J.P.Schaefer and J. J. Bloomfield, Org. Reactions, 1967, 15, 1) に付し、化合物 (VIII) ないし化合物 (IX) を製造することができる。化合物 (VIII) ないし化合物 (IX) を反応式 I 記載の方法に従って順次反応させることにより、不飽和カルボン酸化合物 (II) を製造することができる。

【 0 0 3 6 】

また、化合物 (III) も、公知の方法 (例えば、特開平 8 - 7 3 4 7 6 号公報に記載の方法など) またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式 III で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 I I I

【化 1 5】



化合物 (XIII) の還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属による還元、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XIII) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、還元鉄、亜鉛末などの金属、水素化ホウ素アルカリ金属 (例、水素化ホウ素

ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物(水素トリフェニルスズ等)、ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元、還元鉄などの金属による還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は約-20℃~約150℃、とくに約0℃~約100℃が好適であり、反応時間は、約1~約24時間程度である。

このようにして得られる化合物(II)または(III)は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、他のHIVの感染症の予防・治療剤(特に、AIDSの予防・治療剤)と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、HIVの感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するた

めのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、他の HIV の感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、アデフォビル ジピボキシル (adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、ロビリド (loviride)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害剤（イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む）；サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アムプレナビル (amprenavir)、パリナビル (palinavir)、ラシナビル (lasinavir) などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine) などが好ましく、プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir) などが好ましい。

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T細胞指向性 HIV-1 のセカンドレセプターである CXCR4 の拮抗剤（例、AMD-3100 など）、HIV-1 の表面抗原に対する抗体や HIV-1 のワクチンとも組み合わせて用い

ることができる。

【0037】

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、CCR拮抗作用、とりわけ強いCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために使用される。本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。

式(I)で表される化合物またはその塩の1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人(体重50Kg)1人当たり活性成分[式(I)で表される化合物またはその塩]として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与する。

また、式(I)で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン：100mg

ジダノシン：125～200mg

ザルシタビン：0.75mg

ラミブジン：150mg

スタブジン：30～40mg

サキナビル：6 0 0 m g

リトナビル：6 0 0 m g

インジナビル：8 0 0 m g

ネルフィナビル：7 5 0 m g

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人（体重 5 0 K g）1 人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約 1 0 ～ 3 0 0 m g を、ジドブジン約 5 0 ～ 2 0 0 m g と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 1 2 時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

②成人（体重 5 0 K g）1 人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約 1 0 ～ 3 0 0 m g を、サキナビル約 3 0 0 ～ 1 2 0 0 m g と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 1 2 時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

#### 【 0 0 3 8 】

##### 【発明の効果】

本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、強いCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

#### 【 0 0 3 9 】

##### 【発明の実施の形態】

以下に実験例、製剤例、参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1 9 8 9 年）に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

##### 実験例



## (1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。0.5 ng の脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Sams on らが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) している CCR5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAAGTCCAA-3' と

5'-TCTAGATCACAAGCCCACAGATATTTCTGCTCC-3' を

各 25 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。その PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、約 1.0 kb の DNA 断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニングした。

## (2) ヒトCCR5発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素 XbaI (宝酒造) と BamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約 1.0 kb の DNA 断片を回収した。その DNA 断片と XbaI と BamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA 3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCKR5 を得た。

【0040】

## (3) ヒトCCR5発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハム F12 培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ 750 ml (ベクトンディキンソン) で生育させた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞を PBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBS で懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNA を細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに  $8 \times 10^6$  細胞

と  $10 \mu\text{g}$  のヒトCCR5発現用プラスミド pCKR5を加え、電圧  $0.25 \text{ kV}$ 、キャパシタンス  $960 \mu\text{F}$  下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を  $10\%$  ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン（ライフテックオリエンタル）を  $500 \mu\text{g}/\text{ml}$  になるように加えた  $10\%$  ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$  細胞/ $\text{ml}$  となるように希釈して96ウエルプレート（ベクトンディキンソン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウエルプレート（ベクトンディキンソン）で培養した後、耐性株の中からCCR5発現細胞を選択した。即ち、 $200 \text{ pM}$  の  $[^{125}\text{I}]$ -RANTES（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファー（ $0.5\% \text{ BSA}$ 、 $20 \text{ mM HEPES}$ （和光純薬、 $\text{pH } 7.2$ ）を含むハムF12培地）中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、 $1 \text{ M NaOH}$  を  $50 \mu\text{l}$  /ウエルで添加し攪拌して、 $\gamma$ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CCR5/CHO株を選択した。

#### 【0041】

##### （4）CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウエルマイクロプレートに  $5 \times 10^4$  細胞/ウエルでCCR5/CHO株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物（ $1 \mu\text{M}$ ）含んだアッセイバッファーを各ウエルに加え、リガンドである  $[^{125}\text{I}]$ -RANTES（アマーシャム）を  $100 \text{ pM}$  になるように添加後、室温で40分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、 $200 \mu\text{l}$  のマイクロシンチー20（パッカード）を各ウエルに加え、トップカウント（パッカード）で放射活性を計測した。

前記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を〔表1〕に示す。

【表1】

化合物番号	結合阻害率（%）
-------	----------

1	93
2	96
14	96
16	96
17	99
19	100
20	94
23	97

【0042】

## (5) MAGI-CCR5細胞へのHIV-1感染阻止効果

HIV-1 LTRの下流に $\beta$ -ガラクトシターゼ遺伝子を連結したプラスミドをCD4陽性のHeLa細胞に導入し、さらにヒトCCR5遺伝子を導入した形質転換細胞MAGI-CCR5を用いて、HIV-1感染の程度を $\beta$ -ガラクトシターゼ活性(5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシドの分解による青色発色)を指標に判定した。具体的には、MAGI-CCR5細胞を10%血清含有DMEM培地で $5 \times 10^4$ /mlに調整し、200 $\mu$ lずつ96穴プレートの各ウェルに播種した。37℃で一夜培養後、培地を吸引除去して、1.6 $\mu$ Mの薬剤を含む上記培地100 $\mu$ lと300PFUのHIV-1 Ba-L株を含む上記培地100 $\mu$ lを添加し、37℃で2日間培養した。培地を吸引除去した後、細胞固定液(1%ホルムアルデヒド、0.2%グルタルアルデヒドを含むPBS)を200 $\mu$ l添加して室温で5分間放置後、PBSで2回洗浄した。染色液(4 $\mu$ M potassium ferrocyanide, 4 $\mu$ M potassium ferricyanide, 2 $\mu$ M  $MgCl_2$ , 0.4mg/ml X-galを含むPBS)を100 $\mu$ l添加して37℃で50分間放置後、PBSで2回洗浄した。顕微鏡で青色に発色した細胞数を数えてHIV-1感染細胞数とした。この方法でHIV-1感染阻害率を測定した結果を〔表2〕に示す。

【表2】

化合物番号	感染阻害率(%)
-------	----------

1	8 5
1 4	9 1
1 6	9 4
1 7	9 4

【 0 0 4 3 】

【実施例】

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する CCR 5 拮抗剤 (例、H I V 感染症予防治療剤、A I D S 予防治療剤など) は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

製剤例

1. カプセル剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
1 カプセル	1 2 0 m g

(1)、(2) と (3) および (4) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【 0 0 4 4 】

2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	5 8 m g
(3) コーンスターチ	1 8 m g
(4) 微結晶セルロース	3 . 5 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
1 錠	1 2 0 m g

(1)、(2)、(3)、(4) の 2 / 3 および (5) の 1 / 2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 【0045】

## 参考例 1

1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.18 g) を DMF (14 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.1 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (50 ml) に懸濁し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.13 g)、トリエチルアミン (0.33 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール/ヘキサンから再結晶し、1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.16 g) を無色結晶として得た。

mp 234-243°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.60-2.67 (1H, m), 3.03 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.21-3.26 (4H, m), 3.37 (2H, dt,  $J=2.8, 11.2\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 3.87-3.95 (6H, m), 4.02-4.07 (2H, m), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47-7.59 (7H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu$ : 2953, 2845,  $1667\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 72.39; H, 6.94; N, 9.65. Found C, 72.03; H, 6.65; N, 9.49.

## 【0046】

## 参考例 2

7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を DMF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.11 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下

溶媒を留去した。残渣をTHF (15 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.15 g)、トリエチルアミン (0.41 ml) のTHF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.25 g) を無色結晶として得た。

mp 211-215°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.59-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.60-2.68(1H, m), 3.04(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J=2.8, 11.3\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 3.93(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.01-4.18(4H, m), 6.99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.46-7.58(6H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2940, 1667 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 72.96; H, 6.94; N, 7.73. Found C, 72.89; H, 6.91; N, 7.59.

【0047】

### 参考例 3

7-(3,4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.25 g) をDMF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.12 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.16 g)、トリエチルアミン (0.46 ml) のTHF (4 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル／ジエチルエーテルから再結晶し、7-(3,4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.26g)を黄色結晶として得た。

mp 145-148°C.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.50(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.62-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.61-2.70(1H, m), 3.04(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.38(2H, dt,  $J=3.0, 11.2\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 3.93(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.95-4.10(2H, m), 4.10-4.24(4H, m), 6.97(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.11-7.21(3H, m), 7.33(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49-7.59(4H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 2944,  $1667\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.58; H, 7.10; N, 7.15. Found C, 71.40; H, 7.00; N, 7.22.

【0048】

#### 参考例4

1-メタンスルホニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.3g)をDMF(10ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.15ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(50ml)に懸濁し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.19g)、トリエチルアミン(0.5ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル／エタノールから再結晶し、1-メタンスルホニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.26g)を淡黄色結晶として得た。

mp 239-243°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.70-1.77(4H, m), 2.22(3H, s), 2.60-2.70(1H, m), 2.89(3H, s), 3.13(2H, t-like), 3.21-3.26(4H, m), 3.37(2H, dt,  $J=2.6, 11.5\text{Hz}$ ), 3.59(2H, s), 3.87-3.91(6H, m), 4.02-4.11(2H, m), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50-7.66(9H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 2847, 1661, 1609,  $1520\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.08; H, 6.75; N, 8.81. Found C, 66.06; H, 6.50; N, 8.55.

【 0 0 4 9 】

#### 参考例 5

7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.13g)をTHF(12ml)に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル(0.04ml)とDMF(触媒量)を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(15ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.08g)、トリエチルアミン(0.14ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(0.16g)を無色結晶として得た。

mp 184-186°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.64-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.61-2.72(1H, m), 2.88(3H, s), 3.13(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J=2.6, 11.2\text{Hz}$ ), 3.59(2H, s), 3.91(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.01-4.07(2H, m), 4.09(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48-7.68(9H, m).



IR(KBr)  $\nu$ : 2946, 2843, 1661, 1609, 1518, 1495 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 67.21; H, 6.67; N, 7.13. Found C, 67.25; H, 6.33; N, 7.05.

【0050】

#### 参考例 6

1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.15 g) を DMF (8 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.07 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に懸濁し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.12 g)、トリエチルアミン (0.26 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) を用いて精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、1-メトキシカルボニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (0.14 g) を無色結晶として得た。

mp 193-197°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.57-1.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (1H, br), 3.03 (2H, br), 3.20-3.23 (4H, m), 3.37 (2H, dt,  $J=3.0, 9.9\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.78 (2H, br), 3.87-3.92 (4H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 6.99 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (10H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2957, 2855, 1701 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 70.38; H, 6.96; N, 9.12. Found C, 70.35; H, 6.81; N, 9.09.

【0051】

## 参考例 7

3, 4-ジエチルフェニルホウ酸 (264mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (406mg) を水: エタノール: トルエン (1: 1: 10、v/v、18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (162mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (39mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 13 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45g、酢酸エチル: エタノール=20: 1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-(3, 4-ジエチルフェニル)-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (263mg、55%) を黄色結晶として得た。

mp 127-129°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.48 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.69-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.53-2.74 (1H, m), 2.96 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.09 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=6.9, 2.1\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.41-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=9.1, 2.3\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, s).

IR (KBr) 1653, 1599, 1514, 1503, 1478, 1406, 1312, 1246, 1188, 1140, 1044  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 73.78; H, 7.61; N, 7.38. Found: C, 73.49; H, 7.54; N, 7.15.

【0052】

## 参考例 8

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (454mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 30.0ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、室温で 62 時間撹拌した。1N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸を白色結晶として得た。得られた 1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸を DMF (15.0ml) に懸濁させ、塩化チオニル (0.15ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (10.0ml) に溶解させた。一方、4-[[N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (296mg) にジクロロメタン (15.0ml) を加え、トリエチルアミン (0.88ml) を加えた。先に調製した酸クロリド溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノールから再結晶を行い、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (359mg, 60%) を白色結晶として得た。

mp 258-262℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.53-2.74 (1H, m), 2.98 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.23 (4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, td,  $J=10.4, 3.2\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 3.89 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.01-4.09 (2H, m), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.97-7.06 (2H, m)

), 7.19 (2H, d, J=7.6Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.65 (5H, m).

IR (KBr) 1663, 1609, 1605, 1518, 1495, 1345, 1308, 1233, 1159, 1121, 1090, 928, 816, 733, 671  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 69.49; H, 6.57; N, 7.91. Found: C, 69.27; H, 6.63; N, 7.92.

【0053】

#### 参考例 9

1-アセチル-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (365mg) を DMF (15.0ml) に懸濁させ、塩化チオニル (0.17ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (10.0ml) に溶解させた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (327mg) にジクロロメタン (15.0ml) を加え、トリエチルアミン (0.97ml) を加えた。先に調製した酸クロリド溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g、酢酸エチル：エタノール=9：1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、1-アセチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (116mg、21%) を淡黄色結晶として得た。

mp 141-145℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65-1.87 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.61-2.78 (1H, m), 2.81-3.05 (3H, m), 3.24 (4H, t, J=4.7Hz), 3.37 (2H, td, J=11.4, 2.7Hz), 3.60 (2H, s), 3.90 (4H, t, J=4.8Hz), 4.02-4.07 (2H, m), 4.75-4.91 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.69 (8H, m).

IR (KBr) 1657, 1609, 1514, 1497, 1451, 1395, 1314, 1258, 1235  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{36}H_{42}N_4O_4$  ( $1.2H_2O$  additive): C, 70.15; H, 7.26; N, 9.09. Found: C, 69.91; H, 7.05; N, 9.03.

## 【0054】

## 参考例 10

(4-ジエチルアミノ)フェニルホウ酸 (234mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (391mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、v/v、18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (268mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (37mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45g、酢酸エチル:エタノール=20:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-(4-ジエチルアミノフェニル)-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (145mg、33%) を黄色結晶として得た。

mp 178-180°C.  $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.19 (6H, t,  $J=7.0Hz$ ), 1.64-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.72 (1H, m), 2.95 (2H, t,  $J=4.5Hz$ ), 3.07 (3H, s), 3.31-3.44 (4H, m), 3.39 (4H, q,  $J=7.1Hz$ ), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 6.74 (2H, d,  $J=9.0Hz$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.6Hz$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.4Hz$ ), 7.41-7.59 (8H, m).

IR (KBr) 2948, 1644, 1597, 1514, 1497, 1406, 1312, 1283, 1246, 1188, 1071, 810, 733  $cm^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{35}H_{44}N_4O_2$  ( $0.1H_2O$  additive): C, 75.80; H, 8.03; N, 10.10. Found: C, 75.51; H, 7.95; N, 10.10.

## 【0055】

## 参考例 11

4-プロポキシフェニルホウ酸 (203mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (455mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、v/v、18.0 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (312mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (43mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:5:1) で精製し、さらにエタノール/ヘキサンから再結晶を行うことにより1-メチル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7-(4-プロポキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (349mg、69%) を黄色結晶として得た。

mp 149-151°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.76 (4H, m), 1.83 (2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 2.53-2.73 (1H, m), 2.95 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.07 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.01-4.07 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 1H (d) was concealed under 7.49, 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s).

IR (KBr) 2946, 1651, 1607, 1514, 1505, 1312, 1242, 1182, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 75.41; H, 7.67; N, 7.76. Found: C, 75.30; H, 7.75; N, 7.82.

【0056】

#### 参考例 12

1-ホルミル-7-(4-プロポキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-

1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (433mg) を DMF (10.0ml) に懸濁させ、塩化チオニル (0.22ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へ THF (15.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン二塩酸塩 (434mg) に THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (1.29ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノールから再結晶を行い、1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (554mg, 81%) を白色結晶として得た。

mp 207-209℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.77 (4H, m), 1.85 (2H, sextet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, td,  $J=11.4, 3.1\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 3.90-4.08 (6H, m), 7.00 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47-7.54 (6H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1609, 1522, 1497, 1360, 1314, 1252  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 73.75; H, 7.10; N, 7.59. Found: C, 73.48; H, 7.11; N, 7.50.

【0057】

#### 参考例 13

1-メチルスルホニル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (236mg) を THF (10.0ml) 及び触媒量の DMF に懸濁させ、オキサリルクロリド (0.13ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へ THF (10.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ]

メチル] アニリン二塩酸塩 (207mg) へ T H F (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.61ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3. 5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10g、酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン = 100 : 10 : 1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-メチルスルホニル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (205mg、58%) を白色結晶として得た。

mp 199-202°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.63-1.79 (4H, m), 1.85 (2H, sextet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.21 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, td,  $J=11.3, 3.2\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 3.89-4.07 (6H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47-7.67 (9H, m).

IR (KBr) 1653, 1609, 1518, 1493, 1341, 1314, 1248, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 67.64; H, 6.84; N, 6.96. Found: C, 67.37; H, 6.77; N, 6.89.

【 0 0 5 8 】

#### 参考例 1 4

7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (182mg) を T H F (10.0ml) 及び触媒量の DMF に懸濁させ、オキサリルクロリド (0.12ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に T H F (10.0ml) を加えた。一方、4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン二塩酸塩 (158mg) に T H F (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.47ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を



0℃で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15g、酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール：トリエチルアミン＝100：10：1）で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、7-（4-エトキシ-3-フルオロフェニル）-1-メチルスルホニル-N-〔4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド（140mg、51%）を白色結晶として得た。

mp 199-202℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, td,  $J=11.3, 2.9\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.02-4.07 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28-7.35 (3H, m), 7.48-7.61 (7H, m), 7.65 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 1661, 1522, 1497, 1343, 1310, 1269, 1238, 1154, 1138  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$  (0.3 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 64.64; H, 6.35; N, 6.85. Found: C, 64.46; H, 6.41; N, 6.80.

【0059】

#### 参考例 15

7-（4-エトキシ-3-フルオロフェニル）-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸（398mg）をDMF（5.5ml）に溶解させ、塩化チオニル（0.20ml）を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へTHF（10.0ml）を加えた。一方、4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕アニリン二塩酸塩（394mg）にTHF（10.0ml）を加え、さらにトリエチルアミン（1.17ml）を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を0℃で滴下した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノールから再結晶を行い、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (453mg, 73%) を白色結晶として得た。

mp 193-196°C.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.64-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.58-2.74 (1H, m), 3.04 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, td,  $J=11.3, 3.1\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.02-4.07 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.29-7.37 (5H, m), 7.45 (1H, s), 7.54 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1514, 1501, 1360, 1314, 1269, 1238  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_4$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 70.85; H, 6.52; N, 7.51. Found: C, 70.55; H, 6.54; N, 7.45.

【0060】

#### 参考例 16

5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル (200g) のDMF (450ml) 溶液を氷冷下、60%水素化ナトリウム (25g) のDMF (50ml) 懸濁液中に滴下した。窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した後、ヨウ化ナトリウム (78g) と4-ブロモ酪酸エチル (82ml) を加え、窒素雰囲気下85°Cで24時間加熱攪拌した。カリウムt-ブトキシド (70g) を氷冷下加えた後、85°Cで1.5時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-5-ヒドロキシ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチル (メチル) (混合物) (153g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 (1.5H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.29 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.40 (3H, s), 3.72 (1.5H, s), 4.08 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.17 (1H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m)

), 11.83(0.5H, s), 11.91(0.5H, s).

【0061】

参考例 17

7-ブロモ-5-ヒドロキシ-1-トシル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸エチル(メチル)(混合物)(32.4g)に酢酸(200ml)と濃硫酸(120ml)を加え、80℃で2.5時間加熱撹拌した。水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン(8.55g)を淡黄色結晶として得た。

mp 99-101℃.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.18(2H, quint,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.82(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.25(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.65(1H, br), 6.65(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J=2.2, 8.6\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

IR(KBr)  $\nu$ : 3364, 2955,  $1661\text{cm}^{-1}$ .

【0062】

参考例 18

7-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン(7g)、ジメチルアミノピリジン(22g)をTHF(200ml)に溶かし、二炭酸ジ-*t*-ブチル(60g)を加え、1.5時間還流した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1Mクエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オンと7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-5-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピンの混合物(24.6g)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43(4.5H, s), 1.49(9H, s), 2.15(1H, quint,  $J=6.8\text{Hz}$

), 2.76(2H, t, J=6.8Hz), 3.73(2H, t, J=6.8Hz), 5.97(0.5H, t, J=4.6Hz), 7.17(0.5H, br), 7.35(1H, br), 7.54-7.59(1H, m), 7.98(0.5H, d, J=2.6Hz).

## 【 0 0 6 3 】

## 参考例 1 9

7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オンと7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-5-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)-2, 3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピンの混合物(33.3g)を炭酸ジメチル(400ml)に溶かし、ナトリウムメトキシド(23.0g)を加え、窒素雰囲気下、2.5時間還流した。氷水中に注ぎ、1*M*クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン-4-カルボン酸メチル(23.8g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.36(4.5H, s), 1.52(4.5H, s), 2.43-2.55(2H, m), 3.39-3.54(0.5H, m), 3.72(1.5H, s), 3.84(1.5H, s), 3.89-4.04(2H, m), 7.12(0.5H, br), 7.42(0.5H, br), 7.51(0.5H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.58(0.5H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.82(0.5H, d, J=2.2Hz), 8.00(0.5H, d, J=2.2Hz).

## 【 0 0 6 4 】

## 参考例 2 0

7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン-4-カルボン酸メチル(7.2g)をTHF(150ml)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(0.7g)を-40℃で加えた。さらにメタノール(15ml)を滴下し、-15℃で1時間攪拌した。1*M*クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をTHF(150ml)に溶かし、トリエチルアミン(7.5ml)を加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル(2.1ml)を滴下した。窒素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌後

、DBU (13.5 ml) を室温で滴下し、混合物を 90℃、10 分間加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (5.18 g) を無色結晶として得た。

mp 144-145℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47(9H, s), 2.89(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.61(2H, br), 3.83(3H, s), 7.27(1H, br), 7.39(1H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.54-7.55(2H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2978, 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ : C, 53.42; H, 5.27; N, 3.66. Found C, 53.58; H, 5.12; N, 3.52.

【0065】

#### 参考例 21

7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.5 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶かし、6*N* 塩酸 (2 ml) を加え、80℃、2 時間加熱攪拌した。1*N* 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g) を黄色結晶として得た。

mp 143-145℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.85(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.35(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 4.62(1H, br), 6.49(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15(1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.53(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3384, 2949, 1694  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ : C, 51.09; H, 4.29; N, 4.96. Found C, 51.17; H, 4.32; N, 4.97.

## 【0066】

## 参考例 22

ギ酸 (0.4 ml) を無水酢酸 (0.84 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱撹拌した。THF (5 ml) を加え、氷冷下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g) の THF (15 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩撹拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.07 g) を無色結晶として得た。

mp 175-176℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.93(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.80(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.83(3H, s), 7.01(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.50(1H, dd,  $J=2.2, 8.5\text{Hz}$ ), 7.58(1H, s), 7.65(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.46(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 1713, 1680 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ : C, 50.34; H, 3.90; N, 4.52. Found C, 50.43; H, 3.75; N, 4.45.

## 【0067】

## 参考例 23

7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.51 g)、4-モルホリノフェニルほう酸 (3.51 g)、炭酸カリウム (3.75 g) に水 (20 ml)、エタノール (20 ml)、トルエン (100 ml) の混合液を加え、アルゴン雰囲気下、室温で40分間撹拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.52 g) を加え、アルゴン雰囲気下で12時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.64 g) を淡黄色結晶とし

て得た。

mp 178-181°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.95(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.23(4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.82-3.92(6H, m), 3.84(3H, s), 6.97-7.04(2H, m), 7.17(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.45-7.60(3H, m), 7.69(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s), 8.53(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 2830, 1709,  $1674\text{cm}^{-1}$ .

【0068】

#### 参考例 24

1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (3.54 g) をメタノール (250 ml)、THF (250 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (90 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (3.30 g) を無色結晶として得た。

mp 247-257°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.75(2H, t-like), 3.14-3.19(4H, m), 3.70-3.78(6H, m), 7.03(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.62-7.71(4H, m), 7.87(1H, s), 8.51(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ :  $1671\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.57; H, 6.03; N, 7.16. Found C, 67.48; H, 5.74; N, 6.98.

【0069】

#### 参考例 25

7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (2.0 g)、4-モルホリノフェニルほう酸 (1.2 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (15 ml)、エタノール (15 ml)、トルエン (100 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で20分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.24 g) を

加え、アルゴン雰囲気下で 12 時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-（4-モルホリノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（2.0 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 183-185°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49(9H, s), 2.90(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.19-3.24(4H, m), 3.69(2H, br), 3.83(3H, s), 3.87-3.91(4H, m), 6.98(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.48(2H, br), 7.52(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.58(1H, s), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2973, 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03. Found C, 69.57; H, 6.76; N, 5.76.

【0070】

#### 参考例 26

1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-（4-モルホリノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（2.0 g）を酢酸エチル（100 ml）に溶かし、6*N*塩酸（40 ml）を加え、80°C、30 分間加熱攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-（4-モルホリノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.46 g）を黄色結晶として得た。

mp 175-182°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.89(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.17-3.22(4H, m), 3.41(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 3.87-3.91(4H, m), 6.67(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=2.0, 8.3\text{Hz}$ ), 7.45-7.50(3H, m), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3378, 2953, 1694  $\text{cm}^{-1}$ .



Anal. calcd. for  $C_{22}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$ : C, 71.80; H, 6.68; N, 7.61. Found C, 71.51; H, 6.72; N, 7.47.

【0071】

#### 参考例 27

ギ酸 (0.1 ml) を無水酢酸 (0.2 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱攪拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) の THF (15 ml) 溶液を滴下した。室温で1.5時間攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、1-ホルミル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を淡黄色結晶として得た。

【0072】

#### 参考例 28

7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.0 g)、4-エトキシフェニルほう酸 (0.5 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (8 ml)、エタノール (8 ml)、トルエン (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.12 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1-(t-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.1 g) を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ) 1.38-1.49(12H, m), 2.91(2H, t,  $J=5.3$ Hz), 3.68(2H, br), 3.83(3H, s), 4.09(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 6.97(2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.47-7.55(4H, m), 7.58(1H, s), 7.74(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 1705 $\text{cm}^{-1}$ .

【0073】

#### 参考例 29

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.1g)を酢酸エチル(50ml)に溶かし、6N塩酸(10ml)を加え、80℃、40分間加熱撹拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.78g)を黄色結晶として得た。

mp 157-158℃.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.88(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.40(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 4.07(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J=2.2, 8.3\text{Hz}$ ), 7.41-7.47(3H, m), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3380, 2980, 2948, 1699 $\text{cm}^{-1}$ .

【0074】

#### 参考例 30

ギ酸(0.09ml)を無水酢酸(0.18ml)に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱撹拌した。THF(2ml)を加え、氷冷下、7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.25g)のTHF(15ml)溶液を滴下した。室温で4時間撹拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.24g)を無色結晶として得た。

mp 133-135℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45(3H, t,  $J=6.9$  Hz), 2.95(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.82-3.88(5H, m), 4.09(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49-7.58(3H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.53(1H, s).  
 $\text{IR(KBr)}$   $\nu$ : 2980, 2948, 1709,  $1678\text{cm}^{-1}$ .

【 0 0 7 5 】

参考例 3 1

7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.24 g)をメタノール(25 ml)、THF(30 ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.23 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 224-226°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.46(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.97(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.88(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.10(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.56(1H, s).

$\text{IR(KBr)}$   $\nu$ : 2982, 1669,  $1682\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.71; H, 5.79; N, 4.06. Found C, 69.80; H, 6.00; N, 3.80.

【 0 0 7 6 】

参考例 3 2

7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.0 g)、4-(2-エトキシエトキシ)フェニルほう酸(0.6 g)、1M炭酸カリウム水溶液(8 ml)、エタノール(8 ml)、トルエン(50 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で20分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.1

2 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-[4-（2-エトキシエトキシ）フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.1 g）を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.49(9H, s), 2.91(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.63(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.68(2H, br), 3.83(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.83(3H, s), 4.17(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47-7.53(4H, m), 7.58(1H, s), 7.73(1H, s).

IR(neat)  $\nu$ : 2976, 1705 $\text{cm}^{-1}$ .

【0077】

### 参考例 33

1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-[4-（2-エトキシエトキシ）フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.1 g）を酢酸エチル（50 ml）に溶かし、6*N*塩酸（20 ml）を加え、80℃、45分間加熱攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-（2-エトキシエトキシ）フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.7 g）を黄色結晶として得た。

mp 102-108℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.88(2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.40(2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.62(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 3.82(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.16(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.67(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J=2.2, 8.5\text{Hz}$ ), 7.42-7.47(3H, m), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3370, 2976, 2946, 2870, 1698 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81. Found C, 71.88; H, 6.79; N, 3.78.

## 【0078】

## 参考例 34

ギ酸 (0.13 ml) を無水酢酸 (0.25 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱攪拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g) のTHF (10 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp 138-142℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.81-3.88 (7H, m), 4.19 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.48-7.59 (3H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu$ : 2872, 1709, 1678  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54. Found C, 69.88; H, 6.43; N, 3.49.

## 【0079】

## 参考例 35

7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.2 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.19 g) を無色結晶として得た。

mp 190-192°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.97(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.64(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.81-3.90(4H, m), 4.19(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.03(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J=2.2, 8.2\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.85(1H, s), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2936, 2872, 1682, 1671 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67. Found C, 69.00; H, 6.31; N, 3.56.

【0080】

#### 参考例 36

7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(20g)、4-(2-エトキシエトキシ)フェニルほう酸(14.9g)、1M炭酸カリウム水溶液(130ml)、エタノール(130ml)、トルエン(1000ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3g)を加え、アルゴン雰囲気下で15時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(25.2g)を無色結晶として得た。

【0081】

#### 参考例 37

7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(1.0g)、4-(3-エトキシプロポキシ)フェニルほう酸(0.62g)、1M炭酸カリウム水溶液(8ml)、エタノール(8ml)、トルエン(50ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.12g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有

機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-[4-（3-エトキシプロポキシ）フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.2 g）を無色結晶として得た。

mp 125-128°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.21(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.49(9H, s), 2.02-2.14(2H, m), 2.91(2H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 3.51(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.62(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.65(2H, br), 3.83(3H, s), 4.12(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40-7.55(4H, m), 7.57(1H, s), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2976, 2948, 2872,  $1705\text{cm}^{-1}$ .

【0082】

#### 参考例 38

1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-[4-（3-エトキシプロポキシ）フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（1.2 g）を酢酸エチル（50 ml）に溶かし、6*N*塩酸（10 ml）を加え、80°C、30分間加熱攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-（3-エトキシプロポキシ）フェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.8 g）を黄色結晶として得た。

mp 99-102°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.21(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.01-2.13(2H, m), 2.88(2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.41(2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.51(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.62(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 4.10(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.78(1H, br), 6.67(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.95(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=2.2, 8.5\text{Hz}$ ), 7.43-7.47(3H, m), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3374, 2949, 2868,  $1699\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ : C, 72.42; H, 7.13; N, 3.67. Found C, 72.24;

H, 7.04; N, 3.67.

【0083】

#### 参考例 39

ギ酸 (0.11 ml) を無水酢酸 (0.22 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱攪拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.35 g) のTHF (15 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.36 g) を無色結晶として得た。

mp 112-113℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.03-2.15(2H, m), 2.95(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.52(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.63(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.84(3H, s), 3.84(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.13(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.01(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56(1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.53(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 2872, 1709, 1678 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.78; H, 6.69; N, 3.39. Found C, 69.98; H, 6.79; N, 3.28.

【0084】

#### 参考例 40

7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え、50℃、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(3-エトキシプロ



ロポキシ) フェニル] - 1 - ホルミル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸 (0.3 g) を無色結晶として得た。

mp 179-181°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.03-2.15(2H, m), 2.97(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.52(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.63(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.88(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.13(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.01(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.85(1H, s), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3036, 2870, 1682 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54. Found C, 69.64; H, 6.32; N, 3.55.

【0085】

参考例 41

7 - ブロモ - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸メチル (1.0 g)、3, 4 - ジエトキシフェニルほう酸 (0.63 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (8 ml)、エタノール (8 ml)、トルエン (50 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 7 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸メチル (1.3 g) を無色結晶として得た。

mp 168-173°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45-1.53(15H, m), 2.90(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.68(2H, br), 3.83(3H, s), 4.09-4.23(4H, m), 6.95(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.09-7.14(2H, m), 7.40-7.52(2H, m), 7.57(1H, s), 7.74(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 1705 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $C_{27}H_{33}NO_6$ : C, 69.36; H, 7.11; N, 3.00. Found C, 69.17; H, 7.11; N, 2.93.

【 0 0 8 6 】

参考例 4 2

1 - (t-ブトキシカルボニル) - 7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (1.3 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶かし、6N塩酸 (10 ml) を加え、80℃、1時間加熱撹拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.7 g) を黄色結晶として得た。

mp 159-164℃.

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ) 1.43-1.52 (6H, m), 2.89 (2H, t,  $J=4.8$ Hz), 3.41 (2H, t,  $J=4.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.08-4.22 (4H, m), 6.67 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 6.92 (1H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=2.2, 8.2$ Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 7.73 (1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3391, 2980, 1688  $cm^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot 0.2H_2O$ : C, 71.21; H, 6.90; N, 3.77. Found C, 71.23; H, 6.88; N, 3.67.

【 0 0 8 7 】

参考例 4 3

ギ酸 (0.11 ml) を無水酢酸 (0.22 ml) に氷冷下滴下し、窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱撹拌した。THF (2 ml) を加え、氷冷下、7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.35 g) のTHF (20 ml) 溶液を滴下した。室温で一晩撹拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7 - (3, 4-ジエトキシフェニル) - 1-ホ

ルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル  
(0.35 g) を無色結晶として得た。

mp 152-153°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45-1.54(6H, m), 2.95(2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.82-3.88(5H, m), 4.10-4.24(4H, m), 6.97(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.11-7.19(3H, m), 7.56(1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s), 8.53(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 1709, 1678 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.23; H, 6.42; N, 3.51. Found C, 69.39; H, 6.39; N, 3.48.

【0088】

#### 参考例 44

7-(3, 4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.33 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-(3, 4-ジエトキシフェニル)-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.32 g) を無色結晶として得た。

mp 228-233°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.49(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.50(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.97(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.88(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.11-4.24(4H, m), 6.97(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11-7.21(3H, m), 7.59(1H, dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2980, 1682, 1669 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67. Found C, 69.31; H, 6.23; N, 3.60.

【0089】

#### 参考例 45

7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.25 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルほう酸 (0.23 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (2.5 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.23 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.94(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.34-1.45(2H, m), 1.55-1.69(2H, m), 2.94(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.79-3.87(7H, m), 4.18(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.17(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48-7.58(3H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.53(1H, s).

IR(neat)  $\nu$ : 2938, 2870, 1713, 1682 $\text{cm}^{-1}$ .

【0090】

#### 参考例 46

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.23 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、55℃、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.24 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.94(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.27-1.45(2H, m), 1.55-1.66(2H, m), 2.97(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.57(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.80-3.90(4H, m), 4.18(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.06(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.52(2H,

d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.85(1H, s), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2955, 2934, 2867, 1682,  $1669\text{cm}^{-1}$ .

## 【0091】

## 参考例 47

7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.2g)、4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニルほう酸(0.17g)、炭酸カリウム(0.2g)、水(1.1ml)、エタノール(1.1ml)、トルエン(10.7ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.03g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.22g)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.21(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.91-2.97(2H, m), 3.05(3H, s), 3.52(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.58-3.63(4H, m), 3.81-3.88(2H, m), 3.84(3H, s), 6.81(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.46-7.57(3H, m), 7.67(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.52(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 1707, 1678, 1610, 1503, 1358, 1261, 1234,  $1196\text{cm}^{-1}$ .

## 【0092】

## 参考例 48

7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.22g)をメタノール(6.6ml)、THF(4.4ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.2ml)を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.18g)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.10(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.68-2.81(2H, m), 2.97(3H, s), 3.26-3.38(2H, m), 3.44(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.54(3H, s), 3.68-3.73(2H, m), 6.79(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56-7.73(4H, m), 7.86(1H, s), 8.52(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2975, 2876, 1678, 1611, 1503, 1312, 1431, 1292, 1273, 1194, 1117,  $810\text{cm}^{-1}$ .

【0093】

#### 参考例49

7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.2g)、4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニルほう酸(0.46g)、1M炭酸カリウム水溶液(3.2ml)、エタノール(3.2ml)、トルエン(25ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.03g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.23g)を緑色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.17-1.26(6H, m), 2.94(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.42-3.64(8H, m), 3.82-3.87(5H, m), 6.78(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=2.1, 8.1\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.51(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2973, 2868, 1709,  $1678\text{cm}^{-1}$ .

## 【0094】

## 参考例 50

7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.23g)をメタノール(25ml)、THF(25ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(5.5ml)を加え、室温で一晩撹拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-エチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.2g)を淡緑色結晶として得た。

mp 182-184°C.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.17-1.30(6H, m), 2.97(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.43-3.65(8H, m), 3.87(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.79(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2973, 2872,  $1682\text{cm}^{-1}$ .

## 【0095】

## 参考例 51

7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.25g)、4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニルほう酸(0.3g)、1M炭酸カリウム水溶液(2.5ml)、エタノール(2.5ml)、トルエン(25ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間撹拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04g)を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピ

ン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) を緑色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.59-1.66(2H, m), 2.94(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.39-3.64(8H, m), 3.82-3.87(5H, m), 6.78(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 8.52(1H, s).

IR(neat)  $\nu$ : 2942, 2867, 1709,  $1682\text{cm}^{-1}$ .

【0096】

#### 参考例 52

7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) をメタノール (25 ml)、THF (25 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、60℃、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.29 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 169-171℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.21(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.56-1.66(2H, m), 2.96(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.39-3.62(8H, m), 3.87(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.78(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2967, 2870,  $1680\text{cm}^{-1}$ .

【0097】

#### 参考例 53

7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.7 g)、ピリジン (1.2 ml) をTHF (50 ml) に溶かし、メタンスルホン酸無水物 (1.5 g) を加え、窒素雰囲気下、50℃、3時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し



た。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、1-メタンスルホニル-7-（4-モルホリノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.4 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 224-226°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.78(3H, s), 3.05(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.21-3.26(4H, m), 3.85-3.92(9H, m), 6.99(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.50-7.58(3H, m), 7.63-7.69(2H, m), 7.80(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2953, 1709 $\text{cm}^{-1}$ .

【0098】

#### 参考例 54

1-メタンスルホニル-7-（4-モルホリノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル（0.4 g）をメタノール（100 ml）、THF（100 ml）に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を追加し、60°C、1.5時間加熱攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、1-メタンスルホニル-7-（4-モルホリノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（0.36 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 264-275°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ) 2.79(3H, s), 3.02(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.21-3.26(4H, m), 3.84-3.92(6H, m), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50-7.58(3H, m), 7.64-7.68(2H, m), 7.83(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2969, 2832, 1671 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 61.66; H, 5.65; N, 6.54. Found C, 61.48; H, 5.81; N, 6.25.

## 【0099】

## 参考例 55

7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.25g)、ピリジン(0.6ml)をTHF(25ml)に溶かし、メタンスルホン酸無水物(0.67g)を加え、窒素雰囲気下、40℃、一晩加熱撹拌した。メタンスルホン酸無水物(0.13g)を追加し、40℃、4時間加熱撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.14g)を淡黄色結晶として得た。

mp 175-181℃.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.45(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.78(3H, s), 3.05(2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.84-3.89(5H, m), 4.09(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49-7.57(3H, m), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2984, 1711 $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0100】

## 参考例 56

7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.14g)をメタノール(25ml)、THF(25ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、室温で一晩撹拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-(4-エトキシフェニル)-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.13g)を淡黄色結晶として得た。

mp 237-242℃(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.46(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 3.08(2H, t,  $J=5.$

9Hz), 3.89(2H, t, J=5.9Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.65(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2984, 1669 $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 0 1】

参考例 5 7

7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 25 g)、ピリジン (0. 5 ml) を THF (30 ml) に溶かし、メタンスルホン酸無水物 (0. 6 g) を加え、窒素雰囲気下、50℃、一晩加熱撹拌した。メタンスルホン酸無水物 (0. 1 g) を追加し、50℃、2時間加熱撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] - 1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 13 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 143-146℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 2.78(3H, s), 3.06(2H, t, J=5.2Hz), 3.63(2H, q, J=6.9Hz), 3.81-3.89(7H, m), 4.19(2H, t, J=4.9Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.57(3H, m), 7.64(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2932, 2872, 1709 $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 0 2】

参考例 5 8

7- [4- (2-エトキシエトキシ) フェニル] - 1-メタンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0. 13 g) をメタノール (20 ml)、THF (20 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。濃縮し、水を加え、1 N 塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.12g)を淡黄色結晶として得た。

mp 222-225°C.

$^1\text{H-NMR}(\delta \text{ ppm, CDCl}_3)$  1.27(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 3.08(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.63(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.81-3.91(4H, m), 4.19(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.03(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=2.2, 9.0\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.90(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2978, 2872, 1694, 1669 $\text{cm}^{-1}$ .

【0103】

#### 参考例 59

7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.4g)、ピリジン(0.75ml)をTHF(35ml)に溶かし、メタンスルホン酸無水物(0.92g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メタンスルホン酸無水物(0.25g)を追加し、50°C、一晩加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.26g)を淡黄色結晶として得た。

mp 127-129°C.

$^1\text{H-NMR}(\delta \text{ ppm, CDCl}_3)$  1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.02-2.15(2H, m), 2.78(3H, s), 3.05(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.51(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.62(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.85(3H, s), 3.86(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.12(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 2872, 1711 $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0104】

## 参考例 60

7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.22g)をメタノール(25ml)、THF(25ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮し、水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.23g)を淡黄色結晶として得た。

mp 210-212°C.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.03-2.15(2H, m), 2.81(3H, s), 3.08(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.52(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.63(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.89(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.13(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.91(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3036, 2870,  $1671\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ : C, 62.00; H, 6.11; N, 3.14. Found C, 62.17; H, 5.99; N, 3.17.

## 【0105】

## 参考例 61

7-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼピン-5-オン(0.68g)を炭酸ジメチル(15ml)に溶かし、ナトリウムメトキシド(0.92g)を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。氷水中に注ぎ、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、淡黄色オイル(0.88g)を得た。THF(30ml)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(0.1g)を-40°Cで加えた。さらにメタノール(3ml)を滴下し、-15°Cで1時間攪拌し

た。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をTHF (25 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.7 ml) を加え、氷冷下、塩化メタンスルホン (0.6 ml) を滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌後、DBU (2.5 ml) を室温で滴下し、30分間還流した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、7-ブロモ-1-メトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g) を無色結晶として得た。

mp 135-136°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.92(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.70(2H, br), 3.74(3H, s), 3.82(3H, s), 7.26(1H, br), 7.42(1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.56-7.57(2H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 1713 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ : C, 49.43; H, 4.15; N, 4.12. Found C, 49.53; H, 4.08; N, 4.06.

【0106】

#### 参考例 62

7-ブロモ-1-メトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.3 g)、4-モルホリノフェニルほう酸 (0.22 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (2.5 ml)、トルエン (25 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.04 g) を加え、アルゴン雰囲気下で一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 216-220°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.94(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.20-3.25(4H, m), 3.75(2H, br), 3.76(3H, br), 3.83(3H, s), 3.87-3.92(4H, m), 6.99(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.39(1H, br), 7.50-7.55(3H, m), 7.60(1H, s), 7.73(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2953, 1713 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.65; H, 6.25; N, 6.57. Found C, 67.50; H, 6.10; N, 6.58.

【0107】

#### 参考例 6 3

1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸メチル(0.31g)をメタノール(40ml)、THF(60ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を追加し、室温で一晩攪拌した。濃縮し、1N塩酸で中和した。析出した結晶をろ取、水洗し、1-メトキシカルボニル-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.29g)を無色結晶として得た。

mp 274-279°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.78(2H, t-like), 3.16-3.18(4H, m), 3.60(2H, br), 3.66(3H, s), 3.75-3.77(4H, m), 7.03(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.58-7.69(4H, m), 7.79(1H, s), 12.65(1H, br).

IR(KBr)  $\nu$ : 2969, 1705, 1678 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.17; H, 6.04; N, 6.71. Found C, 66.15; H, 5.74; N, 6.68.

【0108】

#### 参考例 6 4

4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)アミノ酪酸エチル(3.16g)及びトシルクロリド(2.88g)をピリジン(10.0ml)に溶解させ、その混合物を5.0°Cで62時間攪拌した。反応混合物を酪酸エチルで希釈し、1N塩酸及び飽和食

塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（150g、ヘキサン：酢酸エチル＝6：1→4：1）で精製し、4-（4-ブロモ-2-ホルミルフェニル）-4-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ酪酸エチル（1.47g、31%）を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.77 (2H, quint,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.35 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.45 (3H, s), 3.27-3.38 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.09 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 10.35 (1H, s).

IR (KBr) 1732, 1694, 1474, 1377, 1350, 1184, 1163, 723, 655, 579  $\text{cm}^{-1}$ .

【0109】

#### 参考例 6 5

4-（4-ブロモ-2-ホルミルフェニル）-4-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕アミノ酪酸エチル（1456mg）を $t$ -ブタノール及びトルエンの混合溶媒（1:10、v/v、66.0ml）に溶解させ、室温で $t$ -ブトキシカリウム（384mg）を加えた。その混合物を100℃で1時間攪拌した。1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（75g、ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、7-ブロモ-1-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル（413mg、30%）を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 2.86 (2H, td,  $J=5.8, 1.4\text{Hz}$ ), 3.87 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.19 (1H, m), 7.39-7.55 (5H, m).

IR (KBr) 1709, 1485, 1350, 1246, 1194, 1163, 1090, 710, 696, 662  $\text{cm}^{-1}$ .

【0110】

#### 参考例 6 6



4- (4-モルホリノ) フェニルホウ酸 (278mg) と 7-ブromo-1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (403mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (297mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (41mg) を加え、アルゴン雰囲気下で13時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45g、ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1) で精製し、1- [(4-メチルフェニル) スルホニル] -7- [4- (4-モルホリノ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (460mg, 96%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.34 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.23 (4H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.90 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.90-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.46-7.68 (3H, m).

IR (KBr) 1705, 1609, 1493, 1348, 1233, 1161, 1123, 1092, 932, 818, 671  $\text{cm}^{-1}$ .

【0111】

#### 参考例 67

7- [4- (4-モルホリノ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (369mg) を THF (10.0ml) に溶解させ、ピリジン (0.11ml) 及びアセチルクロリド (0.086ml) をそれぞれ室温及び0℃で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、1-アセチル-7- [4- (4-モルホリノ) フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (400mg, 97%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (3H, s), 2.74-3.19 (3H, m), 3.24 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 3.90 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.73-4.85 (1H, m), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51-7.56 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1659, 1609, 1497, 1389, 1233, 1123  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 1 2】

#### 参考例 6 8

1-アセチル-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (394mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 10.0ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。1N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、1-アセチル-7-[4-(4-モルホリノ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (372mg, 98%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.95 (3H, s), 2.75 (3H, br), 3.17 (4H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.76 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.54 (1H, br), 7.03 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.63-7.72 (4H, m), 7.88 (1H, s).

【0 1 1 3】

#### 参考例 6 9

アントラニル酸メチル (247.8g, 1.30mol) を THF (500ml) に溶解させ、ピリジン (205.7g, 2.60ml) とトシルクロリド (260.2g, 1.37mol) を室温でそれぞれ加え、14.5 時間 (終夜) 攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え、抽出し、有機層を 1N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチル、IPE (イソプロピルエーテル) で洗浄し、白色結晶として N-トシルアントラニル酸メチル (348.0g) を得た。母液を同様に処理をして N-トシルアントラニル酸メチル (32.4g) を得た。収量 380.4g (96%)。

mp 111-112°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.03 (1H, td,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, td,  $J=7.9, 1.5\text{Hz}$ ), 7.67-7.78 (1H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 10.63 (1H, brs).

IR (KBr) 3173, 1688, 1493, 1260, 1161, 1090, 567  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 1 4】

#### 参考例 7 0

N-トシルアントラニル酸メチル (100g、328mmol) 及び酢酸ナトリウム (29.6g、361mmol) を 85% 酢酸溶液 (1000ml) で懸濁させ、室温で臭素 (21.0ml、408mmol) の 85% 酢酸溶液 (100ml) を滴下した。混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム 5 水和物を室温に加え、過剰の臭素を還元した。減圧下濃縮し、水及び酢酸エチルを加え、分液した。有機層を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を IPE で洗浄し、白色結晶として 5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル (116.6g) を得た。母液を同様に処理して 5-ブロモ-N-トシルアントラニル酸メチル (6.9g) を得た。収量 123.5g (98%)。

mp 123-124℃.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.38 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.24 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 10.52 (1H, brs).

【0 1 1 5】

#### 参考例 7 1

4-プロポキシフェニルホウ酸 (746mg) と 7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1320mg) を水：エタノール：トルエン (1：1：10、v/v、42.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1145mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (160mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 14.5 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（75g、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-（4-プロポキシフェニル）-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを黄色アモルファスとして得た。得られた1-（*t*-ブトキシカルボニル）-7-（4-プロポキシフェニル）-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを酢酸エチル（80ml）に溶解させ、6*N*塩酸（20ml）を室温に加え、その混合物を100℃で30分間攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、7-（4-プロポキシフェニル）-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル（947mg）を黄色結晶として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15g、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、目的物（147mg）を得た。収量1094mg（94%）。

mp 134-137℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J=8.1Hz), 1.83 (2H, sextet, J=7.0Hz), 2.88 (2H, t, J=4.4Hz), 3.40 (2H, t, J=4.8Hz), 3.81 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.6Hz), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.8Hz), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) 3384, 2963, 1698, 1609, 1499, 1269, 1242, 1209, 1177, 818 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (0.1H<sub>2</sub>O additive): C, 74.36; H, 6.89; N, 4.13. Found: C, 74.31; H, 6.81; N, 4.10.

【0116】

#### 参考例 72

ギ酸（0.32ml）を無水酢酸（0.65ml）に0℃に加え、60℃で2時間攪拌した。空冷した後、THF（10ml）で希釈した。7-（4-プロポキシフェニル）-

2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (520mg) を THF (10ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物 THF 溶液に 0℃ で滴下した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-(4-プロポキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (563mg) を白色結晶として得た。

mp 151.5-153℃.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.85 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 3.85 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.98-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1678, 1497, 1358, 1236, 1192, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83. Found: C, 72.35; H, 6.45; N, 3.83.

【0 1 1 7】

#### 参考例 7 3

7-(4-プロポキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (431mg) を THF (15.0ml) に溶解させ、ピリジン (1.0ml) を加え、THF (5.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (1.11g) を室温に加えた。混合物を 50℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、1-メチルスルホニル-7-(4-プロポキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (238mg) を白色結晶として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物を得た。得られた 1-メチルスルホニル-7-(4-プロポキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1 H

1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを合わせ、THF及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 40ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (14.0 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し1-メチルスルホニル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (273mg, 53%) を白色結晶として得た。

mp 261-263°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.76 (2H, sextet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t-like), 3.08 (3H, s), 3.71 (2H, t-like), 3.98 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.61-7.65 (1H, m), 7.67 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 1669, 1499, 1435, 1341, 1273, 1248, 1144, 970, 824, 787  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 62.27; H, 5.82; N, 3.46. Found: C, 62.17; H, 5.87; N, 3.45.

【0118】

#### 参考例 74

1-ホルミル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (501mg) をTHF及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 24.0ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (15.0ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-(4-プロポキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (482mg) を白色結晶として得た。

mp 215-217°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.03 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.71-1.84 (2H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.75 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59-7.65 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1701, 1682, 1644, 1501, 1366, 1294, 1256, 1233, 1186, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99. Found: C, 72.08; H, 6.12; N, 4.06.

【0119】

#### 参考例 75

4-エトキシ-3-フルオロフェニルホウ酸 (754mg) と 7-ブromo-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1305mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 42.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1132mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (158mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75g, ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを黄色アモルファスとして得た。得られた1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを酢酸エチル (80ml) に溶解させ、1*N*塩酸 (15ml) を室温に加え、その混合物を100℃で1時間攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g, ヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1

→ 2 : 1) で精製し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1007mg、86%) を黄色結晶として得た。

mp 134-137°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, q,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.63 (1H, brs), 6.67 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.94-7.03 (1H, m), 7.19-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s).

IR (KBr) 3385, 1696, 1624, 1503, 1478, 1435, 1312, 1292, 1235, 1211, 1173  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$ : C, 70.37; H, 5.91; N, 4.10. Found: C, 70.35; H, 5.73; N, 4.03.

【 0 1 2 0 】

#### 参考例 7 6

ギ酸 (0.31ml) を無水酢酸 (0.63ml) に 0°C で加え、60°C で 2 時間攪拌した。空冷した後、THF (10ml) で希釈した。7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (510mg) を THF (10ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物 THF 溶液に 0°C で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (490mg、89%) を白色結晶として得た。

mp 126-127.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, td,  $J=5.5, 1.1\text{Hz}$ ), 3.83-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.28-7.37 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.54 (1H, s).



IR (KBr) 1707, 1674, 1501, 1269, 1236  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ : C, 68.28; H, 5.46; N, 3.79. Found: C, 68.18; H, 5.52; N, 3.70.

【0 1 2 1】

#### 参考例 7 7

7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (345mg) を THF (10.0ml) に溶解させ、ピリジン (0.82ml) を加え、THF (5.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (880mg) を室温に加えた。混合物を室温で 37.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (193mg) を白色結晶として得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g、ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、目的物を得た。得られた 7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルを合わせ、THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 10.0ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.6ml) を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-メチルスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (213mg, 52%) を白色結晶として得た。

mp 237-239°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.09 (3H, s), 3.70 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.50-7.56 (2H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.94

(1H, d, J=1.6Hz).

IR (KBr) 1686, 1669, 1622, 1499, 1350, 1271, 1150, 970, 801, 783  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$  (0.3 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 58.47; H, 5.05; N, 3.41. Found: C, 58.50; H, 4.94; N, 3.44.

【0122】

#### 参考例 78

7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (441mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 20.0ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (12.0ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (435mg) を白色結晶として得た。

mp 220-222°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 2.74 (2H, t-like), 3.71 (2H, t-like), 4.16 (2H, q, J=6.9Hz), 7.24 (1H, t, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.4Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.99 (1H, d-like), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1655, 1499, 1362, 1304, 1292, 1273, 1231, 1217, 1196, 1134, 816  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 66.92; H, 5.17; N, 3.90. Found: C, 66.80; H, 5.28; N, 3.81.

【0123】

#### 参考例 79

4-[(2-メチルチオ)エトキシ]フェニルホウ酸 (760mg) と 7-ブロモ-1-(t-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼ

ピン-4-カルボン酸メチル (1141mg) を水：エタノール：トルエン (1：1：10、v/v、36.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (990mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (138mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g、ヘキサン：酢酸エチル=9：1→4：1) で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1370mg、98%) を白色結晶として得た。

mp 142.5-143.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.89-2.95 (4H, m), 3.63-3.70 (2H, br), 3.84 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.46-7.58 (5H, m), 7.74 (1H, s).

IR (KBr) 1703, 1497, 1391, 1238, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$ : C, 66.50; H, 6.65; N, 2.98. Found: C, 66.27; H, 6.68; N, 3.04.

【0124】

#### 参考例 80

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1320mg) を酢酸エチル (80ml) に溶解させ、1*N*塩酸 (15ml) を室温に加え、その混合物を90°Cで1.5時間攪拌した。1*N*水酸化ナトリウム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (910mg) を黄色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー (20g、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (110mg) を黄色結晶として得た。収量、1020mg (98%)。

mp 114.5-117°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.63-4.72 (1H, br), 6.68 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) 3380, 1698, 1609, 1499, 1269, 1244, 1209, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 68.27; H, 6.27; N, 3.79. Found: C, 68.16; H, 6.22; N, 3.75.

【0 1 2 5】

#### 参考例 8 1

ギ酸 (0.32ml) を無水酢酸 (0.65ml) に 0°C で加え、55°C で 2 時間攪拌した。空冷した後、THF (10ml) で希釈した。7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (565mg) を THF (15ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物 THF 溶液に 0°C で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (578mg、95%) を白色結晶として得た。

mp 160-162°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.83-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.97-7.04 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.49-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, dd

,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1673, 1607, 1497, 1435, 1358, 1236, 1192,  $824\text{ cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ : C, 66.48; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 66.23; H, 5.93; N, 3.41.

# 【0126】

## 参考例 82

7- [4- (2-メチルチオ) エトキシフェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (374mg) 及びピリジン (0.82ml) を THF (10.0ml) に溶解させ、THF (5.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (882mg) を室温に加えた。混合物を  $50^\circ\text{C}$  で 13 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、1-メチルスルホニル-7- [4- (2-メチルチオ) エトキシフェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (201mg, 44%) を白色結晶として得た。

mp  $157\text{--}159^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, td-like,  $J=5.4\text{Hz}$  (t)), 3.86 (3H, s), 3.87 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49-7.57 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1493, 1343, 1248,  $1155\text{ cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$ : C, 59.04; H, 5.63; N, 3.13. Found: C, 58.91; H, 5.65; N, 3.08.

# 【0127】

## 参考例 83

1-ホルミル-7- [4- (2-メチルチオ) エトキシフェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (531mg) を TH

F 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 40.0ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (13.5ml) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (470mg, 92%) を白色結晶として得た。

mp 199-201°C.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 (3H, s), 2.76 (2H, t-like), 2.87 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, t-like), 4.21 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67-7.74 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1688, 1671, 1501, 1422, 1364, 1292, 1256, 1194, 1182, 1019, 822  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : C, 65.78; H, 5.52; N, 3.65. Found: C, 65.49; H, 5.62; N, 3.58.

【0128】

#### 参考例 84

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (169mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 20.0ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.5ml) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (157mg, 96%) を白色結晶として得た。

mp 234-239°C (dec.).

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.17 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t-like), 3.08 (3H, s), 3.70 (2H, t-like), 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61-7.75 (4H, m), 7.86 (1H, d-like).

IR (KBr) 1669, 1495, 1437, 1343, 1271, 1250, 1240, 1144, 824,  $517\text{ cm}^{-1}$

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2$ : C, 58.18; H, 5.35; N, 3.23. Found: C, 58.39; H, 5.39; N, 3.17.

【0129】

#### 参考例 85

4-(2-プロポキシ)エトキシフェニルホウ酸 (920mg) と 7-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1308mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、*v/v*、42.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1135mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (119mg) を加え、アルゴン雰囲気下で14.5時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g、ヘキサン:酢酸エチル=9:1→3:1) で精製し、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (1536mg, 93%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 1.66 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.55-3.82 (2H, br), 3.82 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45-7.58 (5H, m), 7.74 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1497, 1391, 1287, 1236, 1163,  $1086\text{ cm}^{-1}$ .

【0130】

#### 参考例 86

1-(4-tert-butoxycarbonyl)-7-[4-(2-propoxycarbonyloxy)ethoxyphenyl]-2,3-dihydro-1H-1-benzazepine-4-carboxylic acid methyl ester (1536mg) を酢酸エチル (80ml) に溶解させ、1N塩酸 (20ml) を室温に加え、その混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、中和した。酢酸エチルを加え、有機層を分液し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、7-[4-(2-propoxycarbonyloxy)ethoxyphenyl]-2,3-dihydro-1H-1-benzazepine-4-carboxylic acid methyl ester (523mg) を黄色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (65g、ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製し、7-[4-(2-propoxycarbonyloxy)ethoxyphenyl]-2,3-dihydro-1H-1-benzazepine-4-carboxylic acid methyl ester (606mg) を黄色結晶として得た。収量、1129mg (93%)。

mp 86-88℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, brs), 3.51 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s and 2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.60 (1H, brs), 6.67 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.01 (2H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.42-7.48 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

IR (KBr) 3380, 1698, 1611, 1501, 1269, 1246, 1209, 1177, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ : C, 72.42; H, 7.13; N, 3.67. Found: C, 72.28; H, 7.09; N, 3.73.

【0131】

#### 参考例 87

ギ酸 (0.25ml) を無水酢酸 (0.51ml) に 0℃ で加え、55℃ で 2 時間攪拌した。空冷した後、THF (10ml) で希釈した。7-[4-(2-propoxycarbonyloxy)ethoxyphenyl]-2,3-dihydro-1H-1-benzazepine-4-carboxylic acid methyl ester (462mg) を THF (15ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物 THF 溶液に 0℃ で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し



、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (496mg) を白色結晶として得た。

mp 107-108°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.62 (2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.80-3.88 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1678, 1360, 1291, 1236, 1192, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ : C, 70.40; H, 6.65; N, 3.42. Found: C, 70.37; H, 6.64; N, 3.41.

【0132】

#### 参考例 88

7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (600mg) 及びピリジン (1.53ml) を THF (20.0ml) に溶解させ、THF (10.0ml) に溶解したメタンスルホン酸無水物 (1.64g) を室温に加えた。混合物を 50°C で 14.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (231mg) を白色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (350g、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) で精製し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-

1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (170mg) を白色結晶として得た。収量、402mg (56%)。

mp 119-121°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, sextet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 3.05 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.80-3.89 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.4, 2.2\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1493, 1345, 1289, 1248, 1188, 1155, 1132, 1103  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$  (0.4 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 61.76; H, 6.44; N, 3.00. Found: C, 61.61; H, 6.22; N, 2.96.

【 0 1 3 3 】

#### 参考例 8 9

1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (445mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 30.0ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11.0ml) を加え、室温で 1 3 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1 N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (430mg) を白色結晶として得た。

mp 165-166°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, t-like), 3.43 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.72 (4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, s).

IR (KBr) 1682, 1499, 1360, 1291, 1258, 1246, 1192, 1130, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{25}NO_5$ : C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54. Found: C, 69.69; H, 6.38; N, 4.59.

【0 1 3 4】

#### 参考例 9 0

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (354mg) を THF 及びエタノールの混合溶媒 (1:1, v/v, 30.0ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.7ml) を加え、室温で 15.5 時間攪拌した。反応混合物を若干濃縮し、1N 塩酸を加えて、弱酸性溶液にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、得られた結晶を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (337mg, 98%) を白色結晶として得た。

mp 213-215°C.

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3Hz$ ), 1.54 (2H, sextet,  $J=7.0Hz$ ), 2.50 (3H, s), 3.33 (2H, t-like), 3.43 (2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 3.72 (4H, t-like), 4.15 (2H, t-like), 7.04 (2H, d,  $J=8.8Hz$ ), 7.51 (1H, d,  $J=8.0Hz$ ), 7.63-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1493, 1341, 1294, 1271, 1250, 1154, 1128, 785, 519  $cm^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{27}NO_6S$  (0.1H<sub>2</sub>O additive): C, 61.75; H, 6.13; N, 3.13. Found: C, 61.50; H, 5.88; N, 3.01.

【0 1 3 5】

#### 参考例 9 1

4-[ [N-(ベンジロキシ)カルボニル] アミノ] 酪酸 (50.0g) を THF (1000ml) に溶解させ、臭化プロピル (77.5g) 及びヨウ化ナトリウム (94.4g) を加え、-5°C で 60% 水素化ナトリウム (25.2g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、混合物を 0°C で 15 分間攪拌し、さらに 75°C で 4 日間攪拌した。反応混

合物を減圧下濃縮し、水を加えた。水層を水酸化ナトリウム（粒状）を用いて pH 11 にし、エーテル（2 回）で洗浄した。水層を濃塩酸を用いて pH 2 にし、酢酸エチル（3 回）で抽出した。有機層を 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水を用いてそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 (35.8g, 61%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.50-1.57 (2H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.17-3.30 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s).

【0136】

#### 参考例 9 2

4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 (35.8g) を *t*-ブタノール (350ml) を加え、二炭酸ジ-*t*-ブチル (140g) を加えた。さらにジメチルアミノピリジン (4.69g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、淡黄色オイルとして 4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 *t*-ブチル (23.8g, 55%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.52-1.59 (2H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.23 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.17-3.27 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s).

IR (KBr) 2969, 1728, 1703, 1476, 1456, 1422, 1368, 1242, 1155, 1136  $\text{cm}^{-1}$ .

【0137】

#### 参考例 9 3

4-[[N-(ベンジロキシ)カルボニル]-N-プロピルアミノ]酪酸 *t*-ブチル (23.7g) をメタノール (250ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (2.37g) を加え、水素風船下、室温で 2 時間攪拌した。10%パラジウム-炭素を除き、溶媒を減圧下留去し、無色オイルとして 4-プロピルアミノ酪酸 *t*-ブチル [16.8g (メタノールを含む)] を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.47-1.67 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.25 (2H, q,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 2.60 (2H, dt,  $J=11.6, 7.2\text{Hz}$ ), 3.21 (1H, m).

IR (KBr) 2967, 2936, 1728, 1480, 1456, 1424, 1368, 1246, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 3 8】

#### 参考例 9 4

4-プロピルアミノ酪酸 t-ブチル (14.2g、70.7mmol) の DMF (20ml) 溶液に 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (14.4g、70.9mmol) 及び炭酸カリウム (14.7g、106mmol) を室温で順次加えた。混合物を 80℃ で 94 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、黄色オイルとして 4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル) プロピルアミノ酪酸 t-ブチル (14.2g、52%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (3H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.42-1.63 (2H, m), 1.81 (2H, quint,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.19 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.5\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 10.24 (1H, s).

IR (KBr) 2971, 1730, 1694, 1480, 1368, 1244, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 3 9】

#### 参考例 9 5

4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル) プロピル酪酸 t-ブチル (14.1g) を t-ブタノール及びトルエン (1 : 10、v/v、440ml) に溶解させ、t-ブトキシナトリウム (5.29g) を室温に加え、1 時間加熱還流 (90℃) をした。空冷後、酢酸エチルで希釈し、水、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、黄色オイルとして 7-ブロモ-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 t-ブチル (8.07g、60%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 1.68 (2H, sextet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.18-3.26 (4H, m), 6.67 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s).

IR (KBr) 2969, 1698, 1497, 1368, 1269, 1254, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

【0 1 4 0】

#### 参考例 9 6

7-ブロモ-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 t-ブチル (8.05g) を酢酸エチル (80ml) に溶解させ、4 N 塩酸酢酸エチル溶液 (80ml) を加え、その混合物を室温で 12 時間攪拌した。水を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてその pH を 2 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、固体の残渣をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、黄色結晶として 7-ブロモ-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (2.61g, 39%) を得た。

mp 172-173°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.70 (2H, sextet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.22-3.29 (4H, m), 6.70 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s).

IR (KBr) 2963, 1674, 1497, 1410, 1277, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ : C, 54.21; H, 5.20; N, 4.52. Found: C, 54.17; H, 5.05; N, 4.42.

【0 1 4 1】

#### 参考例 9 7

7-ブロモ-1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (2430mg, 7.83mmol) を DMF (12ml) に溶解させ、塩化チオニル (1.4ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を THF (50ml) に懸濁させた。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン 2 塩酸塩 (2757mg) に THF (40

ml) を加え、トリエチルアミン (8.2ml) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。ついで、先に調製した酸クロリド THF 懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 21 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール = 10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、黄色結晶として 7-ブロモ-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (3219mg, 80%) を得た。

mp 134-136℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.60-1.80 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 2.89 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.22-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, td,  $J=11.1, 2.8\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=9.0, 2.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.52 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 2957, 1645, 1597, 1514, 1497, 1406, 1314, 1246,  $1173\text{ cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}_2$ : C, 63.28; H, 6.69; N, 8.20. Found: C, 63.19; H, 6.54; N, 8.05.

#### 実施例 1 (化合物 1 の製造)

7-[4-(2-エトキシエトキシ) フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.18g) を DMF (10ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.09ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (20ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.12g)、トリエチルアミン (0.33ml) の THF (10ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。

酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、7-[4-[(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物1)(0.23g)を無色結晶として得た。

mp 192-194°C.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.59-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.59-2.70(1H, m), 3.02(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J=1.5, 11.4\text{Hz}$ ), 3.57(2H, s), 3.63(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.83(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.01-4.07(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.31(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45-7.57(6H, m), 7.65(1H, br), 7.66(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 3297, 2946, 2847,  $1669\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 72.02; H, 7.08; N, 7.20. Found C, 71.90; H, 6.79; N, 7.05.

【0 1 4 2】

#### 実施例 2 (化合物 2 の製造)

7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(0.25g)をDMF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.12ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(15ml)に懸濁し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.16g)、トリエチルアミン(0.44ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-



1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 2) (0.29 g) を無色結晶として得た。

mp 166-169°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.64-1.82(4H, m), 2.02-2.15(2H, m), 2.21(3H, s), 2.60-2.68(1H, m), 3.03(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J=2.6, 11.2\text{Hz}$ ), 3.46-3.66(6H, m), 3.92(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.02-4.07(2H, m), 4.13(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.01(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.47-7.60(6H, m), 7.68(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2946, 2849,  $1669\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 72.34; H, 7.25; N, 7.03. Found C, 72.54; H, 7.11; N, 7.00.

【 0 1 4 3 】

### 実施例 3 (化合物 3 の製造)

7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.23 g) を DMF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.11 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.15 g)、トリエチルアミン (0.4 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、7-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 3) (0.23 g) を無色結晶として得た。

mp 171-173°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.94(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.31-1.49(2H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.70-1.75(4H, m), 2.21(3H, s), 2.60-2.71(1H, m), 3.04(2H, t,  $J=5.$

5Hz), 3.37(2H, dt, J=3.2, 11.3Hz), 3.53-3.59(4H, m), 3.82(2H, t, J=4.9Hz), 3.92(2H, t, J=5.5Hz), 4.01-4.07(2H, m), 4.18(2H, t, J=4.9Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(1H, d, J=8.2Hz), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.46-7.56(6H, m), 7.68(1H, d, J=1.8Hz), 8.55(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2940, 1669, 1518, 1497 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 72.64; H, 7.41; N, 6.87. Found C, 72.48; H, 7.11; N, 6.71.

【 0 1 4 4 】

#### 実施例 4 (化合物 4 の製造)

7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.17 g) を DMF (3.5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.08 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.11 g)、トリエチルアミン (0.31 ml) の THF (6.5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール) を用いて精製し粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、7-[4-[N-(2-エトキシエチル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 4) (0.14 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 157-158°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.21(3H, t, J=7.4Hz), 1.59-1.82(4H, m), 2.20(3H, s), 2.64(1H, m), 2.96-3.06(2H, m), 3.05(3H, s), 3.30-3.43(2H, m), 3.52(2H, q, J=7.0Hz), 3.57(2H, s), 3.56-3.63(2H, m), 3.88-3.94(2H, m), 3.99-4.07(2H, m), 6.80(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, m), 7.29-7.56(7H, m), 7.66(1H, s)

), 8.53(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2946, 2849, 1669, 1609, 1505, 1360, 1316, 1204, 1113, 814 $\text{cm}^{-1}$ .

# 【 0 1 4 5 】

## 実施例 5 (化合物 5 の製造)

7- [4- [N- (2-エトキシエチル) -N-エチルアミノ] フェニル] -1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を DMF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.09 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4- [N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.20 g)、トリエチルアミン (0.35 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7- [4- [N- (2-エトキシエチル) -N-エチルアミノ] フェニル] -1-ホルミル-N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 5) (0.23 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 162-164°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.17-1.30(6H, m), 1.70-1.80(4H, m), 2.21(3H, s), 2.55-2.75(1H, m), 3.03(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.33-3.62(12H, m), 3.92(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.01-4.14(2H, m), 6.78(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45-7.56(6H, m), 7.66(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2849, 1661, 1609, 1552, 1501 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 72.33; H, 7.61; N, 9.12. Found C, 72.30; H, 7.70; N, 9.23.

# 【 0 1 4 6 】

## 実施例 6 (化合物 6 の製造)

7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を DMF (7 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.11 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (25 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.16 g)、トリエチルアミン (0.41 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-[4-[N-エチル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 6) (0.27 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 146-149°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.59-1.75(6H, m), 2.21(3H, s), 2.55-2.75(1H, m), 3.03(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.31-3.61(12H, m), 3.92(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.01-4.14(2H, m), 6.78(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45-7.56(6H, m), 7.66(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.54(1H, s).

IR(KBr)  $\nu$ : 2942, 1669 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 72.42; H, 7.77; N, 8.89. Found C, 72.57; H, 7.53; N, 8.59.

【0147】

#### 実施例 7 (化合物 7 の製造)

7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.14 g) を THF (15 ml) に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル (0.04 ml) と DMF (触媒量) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を T

HF (15 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.08 g)、トリエチルアミン (0.14 ml) の THF (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-メタンスルホンル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物7) (0.15 g) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.26(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.60-1.76(4H, m), 2.22(3H, s), 2.67(1H, br), 2.89(3H, s), 3.14(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J=3.0, 11.0\text{Hz}$ ), 3.59(2H, s), 3.63(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.83(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.01-4.07(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49-7.67(8H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2934, 2849, 1661, 1609, 1520,  $1495\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 66.33; H, 6.84; N, 6.63. Found C, 66.39; H, 6.76; N, 6.57.

【0148】

#### 実施例8 (化合物8の製造)

7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホンル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.20 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.06 ml) と DMF (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (15 ml) に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (0.11 g)、トリエチルアミン (0.19 ml) の THF (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を

留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、7-[4-(3-エトキシプロポキシ)フェニル]-1-メタンスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド(化合物8)(0.22g)を無色結晶として得た。

mp 157-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.65-1.76(4H, m), 2.06-2.15(2H, m), 2.22(3H, s), 2.55-2.78(1H, m), 2.89(3H, s), 3.14(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.38(2H, dt,  $J=2.6, 11.2\text{Hz}$ ), 3.46-3.65(6H, m), 3.92(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.95-4.15(4H, m), 7.00(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.34(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49-7.67(9H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2926, 2851, 1671, 1595, 1524 $\text{cm}^{-1}$ .

【0149】

#### 実施例9 (化合物9の製造)

4-(2-エトキシエトキシ)フェニルホウ酸(315mg)と7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(485mg)を水:エタノール:トルエン(1:1:10, v/v, 18.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(332mg)を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(46mg)を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g、酢酸エチル:エタノール=9:1)で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物9)(230mg, 40%)を黄色結晶として得た。

mp 122-125°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.23-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.71 (1H, m), 2.94 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.07 (3H, s), 3.32 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, td,  $J=11.4, 2.9\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.81 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 1H (d) was concealed under 7.49, 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s).

IR (KBr) 2946, 2847, 1653, 1607, 1501, 1312, 1244, 1186, 1119, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 73.78; H, 7.61; N, 7.38. Found: C, 73.93; H, 7.39; N, 7.44.

【 0 1 5 0 】

#### 実施例 10 (化合物 10 の製造)

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (207mg) を DMF (5.0ml) に溶解させ、塩化チオニル (0.09ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に THF (10.0ml) を加えた。一方、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (168mg) に THF (5.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.50ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0°C で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-メチルスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 10) (176mg, 58%)

を白色結晶として得た。

mp 174-177°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, td,  $J=11.4, 2.9\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.02-4.07 (2H, m), 4.22 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50-7.67 (9H, m).

IR (KBr) 1655, 1607, 1517, 1493, 1341, 1314, 1248, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ : C, 64.22; H, 6.50; N, 6.61. Found: C, 64.03; H, 6.51; N, 6.55.

【 0 1 5 1 】

#### 実施例 1 1 (化合物 1 1 の製造)

1-ホルミル-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸(484mg)をDMF(10.0ml)に溶解させ、塩化チオニル(0.23ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へTHF(10.0ml)を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩(444mg)にTHF(10.0ml)を加え、さらにトリエチルアミン(1.32ml)を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を0℃で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-メチルチオ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物 1 1)(555mg、75%)を白色結晶として得た。

mp 180-183°C.



$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.59-2.67 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, td,  $J=11.2, 2.9\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.01-4.07 (2H, m), 4.22 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47-7.58 (7H, m), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1607, 1514, 1497, 1360, 1314, 1246,  $824\text{ cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 69.29; H, 6.74; N, 7.13. Found: C, 69.09; H, 6.58; N, 7.01.

【 0 1 5 2 】

#### 実施例 1 2 (化合物 1 2 の製造)

4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニルホウ酸 (242mg) と 7 - ブロモ - 1 - メチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (436mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 : 10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (299mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (42mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 180 : 20 : 1) で精製し、さらにエタノール / ヘキサンから再結晶を行うことにより、1 - メチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 7 - [ 4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 1 2) (186mg, 35%) を黄色結晶として得た。

mp 136-138°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, sextet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.69-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.96 (2H, t,

$J=4.4\text{Hz}$ ), 3.09 (3H, s), 3.32-3.43 (4H, m), 3.51 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40-7.56 (8H, m).

IR (KBr) 1651, 1607, 1514, 1501, 1312, 1244, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.3 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 73.39; H, 7.80; N, 7.13. Found: C, 73.12; H, 7.67; N, 7.08.

【 0 1 5 3 】

#### 実施例 1 3 (化合物 1 3 の製造)

4 - (3 - エトキシプロポキシ) フェニルホウ酸 (250mg) と 7 - ブロモ - 1 - メチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (450mg) を水 : エタノール : トルエン ( 1 : 1 : 10, v/v, 18.0ml ) に溶解させ、炭酸カリウム (308mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (43mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 100 : 10 : 1) で精製し、さらにエタノール / ヘキサンから再結晶を行うことにより、7 - [ 4 - (3 - エトキシプロポキシ) フェニル ] - 1 - メチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 1 3) (359mg、66%) を黄色結晶として得た。

mp 98-100°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.63-1.79 (4H, m), 2.07 (2H, quint,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.21 (3H, s), 2.54-2.75 (1H, m), 2.96 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.09 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.51 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.00-4.07 (2H, m), 4.10 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ),

6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.56 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=9.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz).

IR (KBr) 1647, 1607, 1514, 1501, 1312, 1244, 1182, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 73.62; H, 7.79; N, 7.15. Found: C, 73.53; H, 7.63; N, 7.11.

【 0 1 5 4 】

#### 実施例 1 4 (化合物 1 4 の製造)

1-ホルミル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (379mg) を DMF (9.5 ml) に溶解させ、塩化チオニル (0.18ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣へ THF (15.0ml) を加えた。一方、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (337mg) に THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (1.00ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 1 4) (459mg、80%) を白色結晶として得た。

mp 187-189℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.57-1.74 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.72 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=5.2Hz), 3.37 (2H, td, J=11.0, 2.8Hz), 3.52 (2H, t, J=6.8Hz), 3.57 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=4.9Hz), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=4.9Hz), 7.03 (2H

, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46-7.58 (7H, m), 7.67 (1H, s), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1667, 1609, 1518, 1497, 1360, 1314, 1248, 824  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 72.34; H, 7.25; N, 7.03. Found: C, 72.39; H, 7.32; N, 7.08.

【 0 1 5 5 】

# 実施例 1 5 (化合物 1 5 の製造)

1-メチルスルホニル-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (296mg) を DMF (6.5ml) に溶解させ、塩化チオニル (0.12ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に THF (15.0ml) を加えた。一方、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン二塩酸塩 (234mg) に THF (10.0ml) を加え、さらにトリエチルアミン (0.69ml) を加えた。先に調製した酸クロリド懸濁液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶を行い、1-メチルスルホニル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 1 5) (248mg、58%) を白色結晶として得た。

mp 161-162℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65 (2H, sextet, J=7.1Hz), 1.69-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=5.0Hz), 3.37 (2H, td, J=11.4, 5.6Hz), 3.52 (2H, t, J=6.8Hz), 3.57 (2H, s), 3.82 (2H, t, J=4.8Hz), 3.91 (2H, t, J=5.7Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=5.0Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4

Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48-7.66 (7H, m).

IR (KBr) 1663, 1609, 1516, 1493, 1343, 1310, 1248, 1154, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 66.74; H, 7.00; N, 6.49. Found: C, 66.56; H, 7.03; N, 6.36.

【0 1 5 6】

#### 実施例 1 6 (化合物 1 6 の製造)

4 - (2 - エトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (339mg) と 7 - ブロモ - 1 - エチル - N - [4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (537mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 : 10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (357mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (50mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 14 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g, 酢酸エチル → 酢酸エチル : エタノール = 10 : 1 → 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 100 : 10 : 0.5) で精製し、さらに酢酸エチル / I P E から再結晶を行うことにより、7 - [4 - (2 - エトキシエトキシ) フェニル] - 1 - エチル - N - [4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 1 6) (332mg, 53%) を黄色結晶として得た。

mp 114.5-116.5°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 1.63-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.59-2.69 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=4.8Hz), 3.31-3.42 (4H, m), 3.44 (2H, q, J=7.0Hz), 3.57 (2H, s), 3.64 (2H, t, J=6.9Hz), 3.82 (2H, t, J=4.8Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 6.98 (2H, d, J=9.2Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=9.2Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.56

(3H, m).

IR (KBr) 1651, 1607, 1514, 1501, 1312, 1244, 1175, 1140, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 73.62; H, 7.79; N, 7.15. Found: C, 73.45; H, 7.85; N, 7.05.

【 0 1 5 7 】

#### 実施例 1 7 (化合物 1 7 の製造)

4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニルホウ酸 (272mg) と 7 - ブロモ - 1 - エチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (404mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 : 10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (269mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (37mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 14 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、酢酸エチル → 酢酸エチル : エタノール = 10 : 1 → 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 100 : 10 : 0.5) で精製し、さらに酢酸エチル / I P E から再結晶を行うことにより、1 - エチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 7 - [ 4 - (2 - プロポキシエトキシ) フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 1 7) (221mg, 46%) を黄色結晶として得た。

mp 106-108°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, sextet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.70-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.69 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 3.31-3.46 (6H, m), 3.51 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40-

7.56 (3H, m).

IR (KBr) 2928, 1651, 1645, 1607, 1514, 1501, 1314, 1244, 1175  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.3 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 73.67; H, 7.95; N, 6.97. Found: C, 73.52; H, 7.76; N, 6.95.

【 0 1 5 8 】

# 実施例 1 8 (化合物 1 8 の製造)

4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (324mg) と 7 - ブロモ - 1 - メチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (440mg) を水 : エタノール : トルエン ( 1 : 1 : 1 0 , v/v , 18.0ml ) に溶解させ、炭酸カリウム (301mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 3 0 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (42mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 1 0 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、酢酸エチル→酢酸エチル : エタノール = 1 0 : 1 → 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 1 0 0 : 1 0 : 0 . 5 ) で精製し、さらに酢酸エチル / I P E から再結晶を行うことにより、7 - [ 4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル ] - 1 - メチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 1 8) (287mg、53%) を黄色結晶として得た。

mp 107-110°C.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.39 (2H, sextet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.55-1.79 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.75 (1H, m), 2.96 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.09 (3H, s), 3.31-3.38 (2H, m), 3.37 (2H, td,  $J=11.6, 2.7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 3.81 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.00-4.08 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.96-7.01 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40-7.56 (4H, m), 7.48 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr) 2955, 2936, 1651, 1607, 1514, 1312, 1244, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 74.12; H, 7.93; N, 7.01. Found: C, 73.90; H, 7.82; N, 7.12.

【 0 1 5 9 】

#### 実施例 1 9 (化合物 1 9 の製造)

4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (301mg) と 7 - ブロモ - 1 - エチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (420mg) を水 : エタノール : トルエン ( 1 : 1 : 1 0 , v/v , 18.0ml ) に溶解させ、炭酸カリウム (279mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 3 0 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (39mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 1 4 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、酢酸エチル→酢酸エチル : エタノール = 1 0 : 1 → 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 1 0 0 : 1 0 : 0 . 5 ) で精製し、さらに酢酸エチル / I P E から再結晶を行うことにより、7 - [ 4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル ] - 1 - エチル - N - [ 4 - [ [ N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 1 9) (218mg、42%) を黄色結晶として得た。

mp 102-106°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t, J=7.1Hz), 1.32 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39 (2H, sextet, J=7.4Hz), 1.54-1.76 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.72 (1H, m), 2.92 (2H, t, J=4.6Hz), 3.31-3.50 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=4.9Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40 (1H, s), 7.44-7.56 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=9.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz).



IR (KBr) 2953, 2932, 1651, 1605, 1514, 1501, 1406, 1314, 1244, 1175  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $0.2\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 74.16; H, 8.09; N, 6.83. Found: C, 73.92; H, 8.19; N, 6.59.

【0 1 6 0】

# 実施例 2 0 (化合物 2 0 の製造)

4 - [ (2 - エトキシ) エトキシ ] - 3 - フルオロフェニルホウ酸 (355mg) と 7 - ブロモ - 1 - ホルミル - N - [ 4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (517mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 : 1 0、v/v、18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (344mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 3 0 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (48mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 1 0 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g、酢酸エチル → 酢酸エチル : エタノール = 1 0 : 1 → 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 1 0 0 : 1 0 : 1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより、7 - [ 4 - (2 - エトキシ) エトキシ - 3 - フルオロフェニル ] - 1 - ホルミル - N - [ 4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ] メチル ] フェニル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 2 0) (476mg、76%) を白色結晶として得た。

mp 188-191°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.64-1.77 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.37 (2H, td,  $J=11.3, 2.9\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 3.63 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.92 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.01-4.07 (2H, m), 4.25 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.29-7.36 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.53 (2H + 1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 7.65 (1

H, d, J=2.2Hz), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1501, 1358, 1314, 1269, 1238, 1198, 1138, 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{O}_5$ : C, 69.86; H, 6.70; N, 6.98. Found: C, 69.66; H, 6.40; N, 6.71.

【0161】

#### 実施例 21 (化合物 21 の製造)

3-クロロ-4-(2-エトキシ)エトキシフェニルホウ酸 (280mg) と 7-ブromo-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (380mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (253mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g, 酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:0.5) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより、7-[3-クロロ-4-(2-エトキシ)エトキシフェニル]-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 21) (342mg, 73%) を白色結晶として得た。

mp 198-200°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.64-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=5.2Hz), 3.37 (2H, td, J=11.1, 2.9Hz), 3.57 (2H, s), 3.67 (2H, q, J=7.0Hz), 3.88 (2H, t, J=5.0Hz), 3.91 (2H, t, J=6.0Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.24 (2H, t, J=4.9Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6, 2.4Hz), 7.44 (1H, s), 7.54 (2H + 1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s)

, 7.61 (1H, d, J=2.2Hz), 7.65 (1H, d, J=2.2Hz), 8.55 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1599, 1516, 1493, 1360, 1314, 1292, 1260, 1140, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5$ : C, 68.00; H, 6.52; N, 6.80. Found: C, 67.71; H, 6.43; N, 6.71.

【 0 1 6 2 】

## 実施例 2 2 (化合物 2 2 の製造)

4 - (3 - プロポキシ) プロポキシフェニルホウ酸 (270mg) と 7 - ブロモ - 1 - ホルミル - N - [4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (377mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 : 10、v/v、18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (251mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル → 酢酸エチル : エタノール = 10 : 1 → 酢酸エチル : エタノール : トリエチルアミン = 100 : 10 : 0.5) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより、1 - ホルミル - N - [4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 7 - [4 - (3 - プロポキシ) プロポキシフェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 2 2) (304mg、66%) を白色結晶として得た。

mp 174-177°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60 (2H, sextet, J=7.1Hz), 1.69-1.76 (4H, m), 2.08 (2H, quint, J=6.2Hz), 2.20 (3H, s), 2.59-2.69 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=4.9Hz), 3.31-3.41 (2H, m), 3.41 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.61 (2H, t, J=6.0Hz), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.09 (2H, m), 4.12 (2H, t, J=6.4Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, d,

J=8.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr) 2940, 1669, 1607, 1516, 1497, 1360, 1314, 1248, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 72.64; H, 7.41; N, 6.87. Found: C, 72.46; H, 7.62; N, 6.95.

【 0 1 6 3 】

### 実施例 2 3 (化合物 2 3 の製造)

3-エトキシ-4-(2-プロポキシ)エトキシフェニルホウ酸 (324mg) と 7-ブロモ-1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (401mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、v/v、18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (267mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (37mg) を加え、アルゴン雰囲気下で10時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:0.5) で精製し、さらに酢酸エチル/ I P E から再結晶を行うことにより、7-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシ)エトキシフェニル]-1-ホルミル-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 2 3) (317mg、61%) を白色結晶として得た。

mp 117-119°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48 (3H, t, J=6.9Hz), 1.64 (2H, sextet, J=7.2Hz), 1.64-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 3.03 (2H, t, J=3.6Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 2.7Hz), 3.53 (2H,

t, J=6.7Hz), 3.56 (2H, s), 3.84 (2H, t, J=5.1Hz), 3.92 (2H, t, J=5.3Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.22 (2H, t, J=5.2Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.6Hz), 7.60 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr) 2942, 1671, 1597, 1514, 1499, 1408, 1360, 1316, 1254, 1202, 1140  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$  (0.1 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 70.92; H, 7.39; N, 6.53. Found: C, 70.71; H, 7.36; N, 6.47.

【0164】

#### 実施例 24 (化合物 24 の製造)

(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) ホウ酸 (221mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (397mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10、v/v、18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (272mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (38mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35g、酢酸エチル:エタノール = 20:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 24) (215mg、49%) を黄色結晶として得た。

mp 164-165°C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.73 (

1H, m), 2.95 (2H, t, J=4.4Hz), 3.07 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.29 (4H, s), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 6.90 (1H, d, J=9.6Hz), 7.05 (1H, dd, J=10.4, 2.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.55 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.62 (1H, s).

IR (KBr) 2948, 1644, 1597, 1514, 1497, 1406, 1312, 1283, 1246, 1188, 1071, 810, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$  (0.2 $\text{H}_2\text{O}$  additive): C, 72.96; H, 6.94; N, 7.73. Found: C, 72.86; H, 6.91; N, 7.70.

【 0 1 6 5 】

#### 実施例 2 5 (化合物 2 5 の製造)

4 - (2 - エトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (246mg) と 7 - ブロモ - 1 - プロピル - N - [4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (400mg) を水 : エタノール : トルエン (1 : 1 : 10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (259mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (36mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30g, 酢酸エチル → 酢酸エチル : エタノール = 10 : 1) で精製し、さらに酢酸エチル - I P E から再結晶を行うことにより 7 - [4 - (2 - エトキシエトキシ) フェニル] - N - [4 - [ [N - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] メチル] フェニル] - 1 - プロピル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 - カルボン酸アミド (化合物 2 5) (216mg, 46%) を黄色結晶として得た。

mp 144-147  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (3H, t, J=7.4Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.63-1.84 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.69 (1H, m), 2.91 (2H, t, J=4.4Hz), 3.28-3.43 (6H, m), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, q, J=7.0Hz), 3.81 (2H, t

, J=4.9Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=4.8Hz), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.37-7.55 (8H, m).

IR (KBr) 2957, 2940, 1644, 1605, 1499, 1406, 1312, 1240, 1177, 1140, 1121  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$  : C, 74.34; H, 7.92; N, 7.03. Found: C, 74.13; H, 7.76; N, 7.17.

【0166】

#### 実施例 26 (化合物 26 の製造)

4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルホウ酸 (260mg) と 7-ブロモ-1-プロピル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (396mg) を水:エタノール:トルエン (1:1:10, v/v, 18.0ml) に溶解させ、炭酸カリウム (256mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (36mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 10 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25g、酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-IP E から再結晶を行うことにより N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 26) (252mg, 53%) を黄色結晶として得た。

mp 128-130 °C.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 0.99 (3H, t, J=7.6Hz), 1.59-1.81 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.69 (1H, m), 2.92 (2H, t-like), 3.28-3.43 (6H, m), 3.51 (2H, t, J=6.7Hz), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=5.0Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.0Hz), 6.90 (1H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 7.38-7.55 (8H, m).

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社